

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1975

N° 235

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Mr Guy V I G N E A U

Né le 4 Juin 1948 à CHERBOURG (50)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

10 JUIL. 1975

TITRE DE LA THESE :

"V I R O S E S R E S P I R A T O I R E S : Signes cliniques
et biologiques - Micro-méthode de fixation du complément".

PRESIDENT : Mr C. MOREL, Professeur,



UNIVERSITE DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUTHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	L'HIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHÉLINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM	DROSDOWSKY	Biologie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
MM	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
	LECACHEUX	Maladies infectieuses
	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER H.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférence associé)

- A Monsieur le Professeur MOREL
Professeur de Bactériologie, Virologie

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

- A Monsieur le Professeur LEMENAGER
Professeur de Clinique médicale

- A Monsieur le Professeur GUIHARD
Professeur de Pédiatrie

- A Monsieur le Docteur BAZIN
Maître de Conférence agrégé
de thérapeutique et de Réani-
mation médicale

qui ont bien voulu accepter de faire
partie de mon jury de thèse

- Hommage de respect et de reconnaissance -

A ma femme

A mon fils

A mes parents

qu'ils reçoivent l'hommage de cette thèse,
comme un faible témoignage de mon affection.

A ma famille

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550809_0012

I N T R O D U C T I O N

Les infections virales des voies respiratoires sont beaucoup mieux connues depuis quelques années, grâce aux immenses progrès de la microbiologie. Il semble désormais certain que des virus très divers sont en cause dans ce groupe de maladies qui occupe une grande partie du temps de l'omnipraticien: les virus seraient responsables de 60% des infections respiratoires (DINGLE et FELLER)

Les progrès qui ont été accomplis au cours de ces dernières années en recherche virologique ont été obtenus, tantôt par l'étude des prélèvements de malades, tantôt par des expériences sur des volontaires : ces dernières, peu employées en FRANCE, mais très répandues aux ETATS-UNIS, présentent un intérêt particulier car elles permettent de réunir les conditions classiques exigées par KOCH pour démontrer qu'un virus donné est bien l'agent d'une certaine maladie.

En effet, la difficulté en pathologie virale respiratoire - comme dans toute maladie - consiste à prouver qu'une infection supposée virale est bien véritablement d'origine virale. De plus, un grand nombre de virus très différents produisent des symptômes fort peu distincts et une affection virale peut fort bien être associée à une maladie d'une autre nature: quelques observations caennaises nous aideront à nous en souvenir.

Dans un premier temps, donc, les signes physiques, fonctionnels et radiologiques notés par le praticien chez son malade permettront de poser un diagnostic de probabilité; qu'il s'agisse de rhinite, d'angine, de laryngite ou de bronchopneumopathie, certains signes cliniques semblent en effet hautement évocateurs d'une atteinte virale.

Dans un deuxième temps, le biologiste tentera d'apporter une preuve formelle par l'isolement du virus et par la mise en évidence d'une ascension des anticorps sériques spécifiques, en particulier par la microméthode de fixation du complément qui nous a semblé intéressante.

Une étroite collaboration est donc indispensable entre le clinicien et le biologiste, celui-ci ayant besoin d'une orientation clinique, afin de faire le choix qui convient parmi les examens biologiques pour parvenir au diagnostic.

Nous proposant de faire, à la lumière des documents bibliographiques consultés, une synthèse des manifestations virales respiratoires avec leurs méthodes de diagnostic, et une étude de la microméthode de fixation du complément, nous adopterons le plan suivant :

A.- LES VIROSES RESPIRATOIRES

- 1.- Etude des virus responsables Page 3 à 5
- 2.- Syndrômes cliniques :
 - 2.1. Viroses touchant les voies respiratoires Page 6 à 23
supérieures
 - signes cliniques
 - diagnostic différentiel et étiologique
 - 2.2. Viroses touchant les voies respiratoires Page 23 à 70
inférieures
 - signes cliniques
 - diagnostic
- 3.- Diagnostic biologique Page 70 à 77
- 4.- Commentaires : rôle respectif des différents virus dans les infections respiratoires Page 79 à 84
- 5.- Etude de quelques observations recueillies sur les viroses respiratoires du CHU de CAEN, et statistiques Page 85 à 91

B.- MICROMETHODE DE FIXATION DU COMPLEMENT EN PATHOLOGIE RESPIRATOIRE VIRALE

Page 92 à 99

1. Technique
2. Résultats
3. Commentaires et intérêt de cette méthode

C.- TRAITEMENT DES VIROSES RESPIRATOIRES

Page 100 à 109

D.- CONCLUSION

Page 110 à 112

A.- LES VIROSES RESPIRATOIRES

1.- ETUDE DE L'AGENT CAUSAL

Jadis, c'était la petite taille qui différenciait le virus de la bactérie. La notion de virus s'est précisée au cours de ces dernières années, et cette dénomination s'applique actuellement aux micro-organismes :

- constitués d'un seul acide nucléique, soit ARN, soit ADN, qu'entoure un assemblage de protéines de revêtement, la capside, qui détermine la symétrie.

- ne possédant pas de métabolisme propre mais pouvant se reproduire à l'intérieur de la cellule - hôte à laquelle ils empruntent les systèmes enzymatiques :

c'est le cas :

a) des Myxovirus qui comprennent :

- les virus grippaux ou myxovirus influenzae, dont on a reconnu 3 principaux types présentant une constitution antigénique différente :

- * le type A, à l'origine de grandes épidémies se divise lui-même en trois sous-types :

A0, isolé au cours des années 1933-1947

A1, dont le rôle épidémique a été prédominant de 1946 à 1957

A2, déterminant la pandémie de 1957 et prépondérant actuellement.

- * le Type B ne donne naissance qu'à des petites épidémies localisées et des cas sporadiques.

- * le type C, rarement rencontré, a une diffusion très restreinte. Ce sont tous des virus à ARN, à symétrie hélicoïdale, entourés d'une enveloppe externe.

- les virus para-grippaux ou myxovirus para-influenzae présentent des caractères communs avec les virus grippaux : symétrie hélicoïdale, ARN monocaténaire, enveloppe, spicules d'hémagglutinine.

On distingue actuellement 5 types de myxovirus parainfluenzae désignés comme suit :

-Parainfluenzae I (ex HA2 ou SENDAI)

-Parainfluenzae II ou CA (CROUP ASSOCIATED)

-Parainfluenzae III (ex HA1)

-Parainfluenzae IV (ex M 25) dont on connaît deux sous-types A et B

- b) du virus respiratoire syncytial parfois rangé parmi les myxovirus; le plus souvent classé bien à part, en raison de la particularité de l'atteinte clinique dont il est responsable. C'est un métamyxovirus, à ARN, de forme sphérique, entouré d'une enveloppe hérissée de spicules.

Il diffère des myxovirus parainfluenzae par l'absence de pouvoir hémagglutinant et hémadsorbant.

Il possède enfin :

- * un antigène "soluble" séparable par ultra-centrifugation, fixant le complément.

- * et un antigène "viral" ou d'enveloppe spécifique.

On a décrit ces 2 antigènes sous le nom d'antigènes A et B (R.M.CHANOCK)

- c) des Adénovirus ou virus APC (adéno-pharyngo-conjonctivaux) qui sont des virus à ADN, à symétrie cubique, comportant une capsidie dépourvue d'enveloppe. L'Etude de leurs propriétés antigéniques permet actuellement d'en distinguer une trentaine de types (31 types chez l'homme) réunis par un antigène commun fixant le complément, et individualisés par un antigène spécifique réagissant avec un immunosérum neutralisant l'effet cytopathogène en culture de tissus.

On les classe en trois groupes selon leur hémagglutinine (I,II,III), afin de faciliter l'identification.

- d) des herpès virus ce sont des virus à DNA, à symétrie cubique.

- e) des Picornavirus qui englobent :

- les entérovirus à tropisme respiratoire. Ce sont des virus à ARN, sans enveloppe, qui ont la caractéristique de se multiplier dans le cytoplasme cellulaire. Ils comprennent :

- * les virus Cocksackie, différenciés en Cocksackie A et Cocksackie B; actuellement on a identifié 23 sérotypes de Cocksackie A et 6 sérotypes de Cocksackie B; tous sont pathogènes pour le souris nouveau-né.

- * les virus Echo dont il existe 31 sérotypes différents antigéniquement.

- les Rhinovirus possédant également une nucléoprotéine ribonucléique, mais dépourvus d'enveloppe externe. On connaît actuellement 55 sérotypes distincts antigéniquement.

- les Réovirus, classés d'abord parmi les virus Echo (type 10) puis individualisés en raison de leurs propriétés biologiques. On en distingue 3 types (ROSEN) à ARN bicaténaire, et sans enveloppe.

f) du Cytomégalovirus

Il s'agit d'un virus à DNA faisant partie du groupe des herpès virus, produisant une inclusion intranucléaire de très grande taille.

A côté de ces virus à tropisme respiratoire, il est habituel de ranger quelques autres agents pathogènes ayant également des affinités pour l'appareil respiratoire et qui ne sont ni des virus - en raison de leur équipement enzymatique complexe et de la présence de plusieurs chaînes d'acide nucléique - ni des bactéries - en raison de leur faible diamètre et de leur parasitisme intracellulaire obligatoire.

Ces particules sont seulement apparentées aux virus et comprennent :

- 1) les Mycoplasmes ou PPLO de la littérature anglo-saxonne (pleuro-pneumonia-like organisms) encore appelés "agent d'EATON".
- 2) les Rickettsies, en particulier Rickettsia BURNETTI, responsable de la fièvre Q.
- 3) Les Myagawanelles, responsables de l'ornithose et de la psittacose.

Enfin plus récemment , un nouveau groupe de virus a été découvert : il s'agit des coronavirus dont l'enveloppe porte les motifs en forme de pétales de fleur qui donnent à l'ensemble du virion l'aspect de la couronne solaire, d'où leur nom (73)

Dans notre étude, nous ferons abstraction des manifestations respiratoires survenant en tant que complication d'une maladie virale autonome comme la rougeole, la varicelle, les oreillons etc... dont nous n'étudierons donc pas les agents responsables.

2.- LES SYNDROMES RESPIRATOIRES

Avant d'aborder les affections respiratoires d'origine virale, il convient d'insister sur le fait qu'il n'y a pas de caractère spécifique des affections respiratoires aiguës virales ; ainsi un même virus peut provoquer l'apparition de syndromes différents, et inversement, tel syndrome peut être déterminé par un grand nombre de virus différents. Certes, certains virus produisent plus souvent tel syndrome que tel autre ; mais ce n'est qu'au cours de l'étape biologique que la certitude de l'étiologie sera acquise.

Pour plus de clarté, nous distinguerons dans notre étude deux groupes de viroses respiratoires :

- Les affections virales des voies respiratoires supérieures
- Les affections virales broncho-pulmonaires.

2.1.- VIROSES TOUCHANT LES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES

2.1.1.- RHINITES AIGUES

C'est en 1914 que KRUSE et FOSTER, puis 16 ans plus tard DOCHEZ et coll., démontrent l'origine infectieuse et virale de cette affection, encore appelée rhume ou coryza, en transmettant la maladie d'homme à homme à l'aide d'un filtrat abactérien de sécrétion nasale.

Si une affection mérite bien le qualificatif de "banal" c'est bien le coryza. Il frappe en effet la plupart des individus de tous les continents avec un risque maximum pendant près d'un mois par an. 85% des sujets ont 1 à 3 rhumes par an (JACKSON). Le germe responsable est le plus souvent un rhinovirus mais il peut s'agir d'un adénovirus, d'un VRS, d'un myxoparainfluenzae.

A.- Signes cliniques

Si le coryza de l'adulte est bien une affection banale, celui de l'enfant peut quelquefois avoir des conséquences sérieuses.

a) CHEZ L'ADULTE

Il est difficile de brosser du coryza un tableau uniforme ; en effet, l'agression virale est ressentie de manière différente selon les individus.

Après une incubation de courte durée, variant entre 24 heures et 3 jours suivant le virus en cause, le début est marqué par des signes généraux discrets : petits frissons, lassitude, inappétence et légère ascension thermique précédant de quelques heures les signes naso-pharyngés. C'est à ce moment que le risque de contagion est maximum.

Puis une sensation de sécheresse du nez et du pharynx inaugurent la rhinite, et rapidement apparaissent des éternuements en salves

et une rhinorrhée fluide, aqueuse.

Le nez se bouche, en raison d'un oedème du chorion, il existe une anosmie entraînant une diminution du goût.

Les yeux sont rouges et larmoyants; le malade éprouve une sensation de plénitude de la tête et des céphalées frontales apparaissent.

Souvent le rhume s'accompagne d'autres localisations: auriculaires (otalgie, obstruction tubaire) pharyngées (dysphagie). La toux est précoce, souvent paroxystique, très fréquente, voire incessante.

Le tableau I (page 44) donne une idée de la fréquence des manifestations cliniques, d'après plusieurs enquêtes sur les infections à rhinovirus.

La rhinoscopie antérieure permettrait de voir une muqueuse nasale turgescente, rouge sombre et hypersécrétante.

En 2 à 3 jours, les sécrétions nasales deviennent plus épaisses et jaunâtres, formant alors des coulées mucopurulentes sur la paroi postérieure du pharynx. Au niveau des orifices narinaux, ces sécrétions provoquent une irritation douloureuse.

Progressivement, l'état de malaise général se dissipe, et vers le 5^e jour, les sécrétions se tarissent, en même temps qu'elles deviennent plus claires et plus fluides. L'obstruction nasale disparaît vers le 7^e, 8^e jour.

Mais si l'évolution, cyclique, est habituellement des plus bénignes, des complications peuvent quelquefois survenir, souvent dues à une surinfection bactérienne, plus rarement consécutives à un processus viral extensif pouvant atteindre toute la sphère ORL :

- Les otites moyennes aiguës dans la genèse desquelles intervient l'obstruction nasale; il arrive que l'otoscopie découvre sur le tympan des phlyctènes hémorragiques.
Cette myringite phlycténulaire n'est pas d'origine bactérienne, mais bien virale, et il s'agit le plus souvent d'une grippe ayant revêtu l'aspect d'un banal coryza.
- Les sinusites vraies soit à distinguer des douleurs frontales provoquées par l'obstruction nasale; elles provoquent des douleurs très tenaces, frontales ou maxillaires, mais parfois occipitales en cas de sinusite sphénoïdale; le mouchage purulent peut être abondant ou au contraire absent. Le diagnostic ne sera affirmé que devant la présence de pus dans un méat moyen, et l'opacité des sinus sur les radiographies.
- L'atteinte laryngo-trachéo-bronchique se traduit par un enrouement accompagné de sécheresse et de gêne laryngée; en cas d'atteinte de la trachée ou des bronches, la toux devient

fréquente et ramène des crachats muco-purulents.

- enfin l'évolution prolongée peut constituer en elle-même une véritable complication.

Elle se rencontre surtout chez des sujets débilités ou atteints de troubles chroniques des voies aériennes, qu'il s'agisse d'allergie, de rhinite spasmodique ou de déviation de cloison.

D'une façon générale, tout rhume intense, accompagné de signes généraux importants doit faire soupçonner une infection autre que celle due à un rhinovirus (34)

b) FORMES CLINIQUES

A l'opposé du coryza de l'adulte qui, en dehors des complications de surinfection par greffe bactérienne, reste banal, le coryza de l'enfant et surtout du nourrisson est loin d'être aussi anodin.

Une des causes majeures en est la présence de végétations adénoïdes, dont l'infection constitue le premier relais aux autres complications.

Le coryza aigu du nourrisson revêt une allure sévère en raison de l'étroitesse des fosses nasales et de la mauvaise adaptation du nourrisson à la respiration buccale: la respiration et la succion sont alors entravées et la déglutition de mucosités provenant des fosses nasales entraîne des complications digestives.

Le début est brusque, marqué par des éternuements répétés, une montée fébrile et une rhinorrhée séreuse abondante.

Très rapidement, l'obstruction nasale entraîne une dyspnée bizarre, ni pulmonaire, ni laryngée. La gêne à la succion entrave l'alimentation avec pour conséquences la deshydratation et la chute de poids.

La rhinorrhée devient rapidement mucopurulente, avec érosion nasale, et gonflement de la lèvre supérieure.

Le nourrisson est pâle, et des troubles digestifs à type de vomissements, diarrhée, peuvent apparaître.

En l'absence de complications, la guérison survient en 8-10 jours.

Mais les formes compliquées sont fréquentes

- l'adénoïdite, qui est presque toujours associée à la rhinite, engendre la formation d'un rideau muco-purulent descendant du palais.
- l'otite aiguë, complication de l'adénoïdite, est souvent latente, et impose donc l'examen systématique des tympans chez tout nourrisson enrhumé: si le tympan est rouge, infiltré et bombant dans son ~~externe~~ quadrant postérieur, une paracentèse pourra être indiquée.
- le spasme laryngé, dû à l'inhalation de mucosités descendant des fosses nasales, n'est pas rare, et s'accompagne parfois de convulsions.

- - l'abcès retropharyngien et l'adénite cervicale sont par contre des complications assez rares.
- des bronchites aiguës ou des bronchopneumonies peuvent venir se greffer sur la rhinite aiguë dont elles demeurent des complications sérieuses, malgré les thérapeutiques actuelles, et fréquentes: une étude faite par HAIPARIAN et coll a montré une atteinte des voies respiratoires inférieures chez 50% des enfants porteurs d'un coryza (64).
- les troubles digestifs, comme nous l'avons signalé déjà, sont fréquents.

Enfin un tableau de véritables toxicose peut être réalisé, survenant, il est vrai, sur un terrain déjà fragile.

Certes, ce sont surtout chez des nourrissons débilités, vivant dans des conditions défectueuses, que se développent ces complications. Mais elles peuvent tout aussi bien se greffer sur un coryza de nourrisson jusque là bien portant, pour peu qu'on ait négligé ce "rhume".

B.- D i a g n o s t i c

Dans la plupart des cas, le diagnostic des rhinites d'origine virale est aisé : l'éternuement, le coryza, le mal de gorge, la toux sans signes généraux importants, apportent les premiers éléments d'un diagnostic que les notions épidémiologiques viendront confirmer.

a) Diagnostic différentiel

C'est la rhinite allergique qui offre le tableau le plus comparable. La répétition et la fréquence des crises, les circonstances d'apparition, la persistance de signes entre les poussées aiguës, la notion d'antécédents allergiques familiaux ou personnels, le caractère non contagieux de l'affection, ses liens avec l'absorption ou l'inhalation de produits allergisants, sont des éléments qui facilitent le diagnostic des formes caractéristiques. Mais, chez l'enfant surtout, ces symptômes ne sont pas toujours aussi nets, et il faudra rechercher des signes évocateurs tels qu'une déchargeaison du nez, de la lèvre, une éosinophilie des sécrétions nasales, et pratiquer des tests de provocation (tests cutanés ou inhalation de poussière)

-- Les rhinites ou rhino-pharyngites à pyogènes s'accompagnent rapidement de sécrétions purulentes, d'exsudats pultacés amygdaliens, de leucocytose avec polynucléose, enfin du développement d'un germe identifiable par les techniques bactériologiques.

D'autres infections à virus, enfin, revêtent, au moins à leur début, le tableau du coryza aigu, en particulier la rougeole dont il faut rechercher chez l'enfant les premiers signes.

b) Diagnostic étiologique

Epidémiologie

Les rhumes spontanés surviennent généralement par épidémies, avec une recrudescence hivernale très nette, touchant un nombre important d'individus. Cependant, la plupart des auteurs ont noté que 6 à 10 % des sujets ne s'enrhumaient jamais.

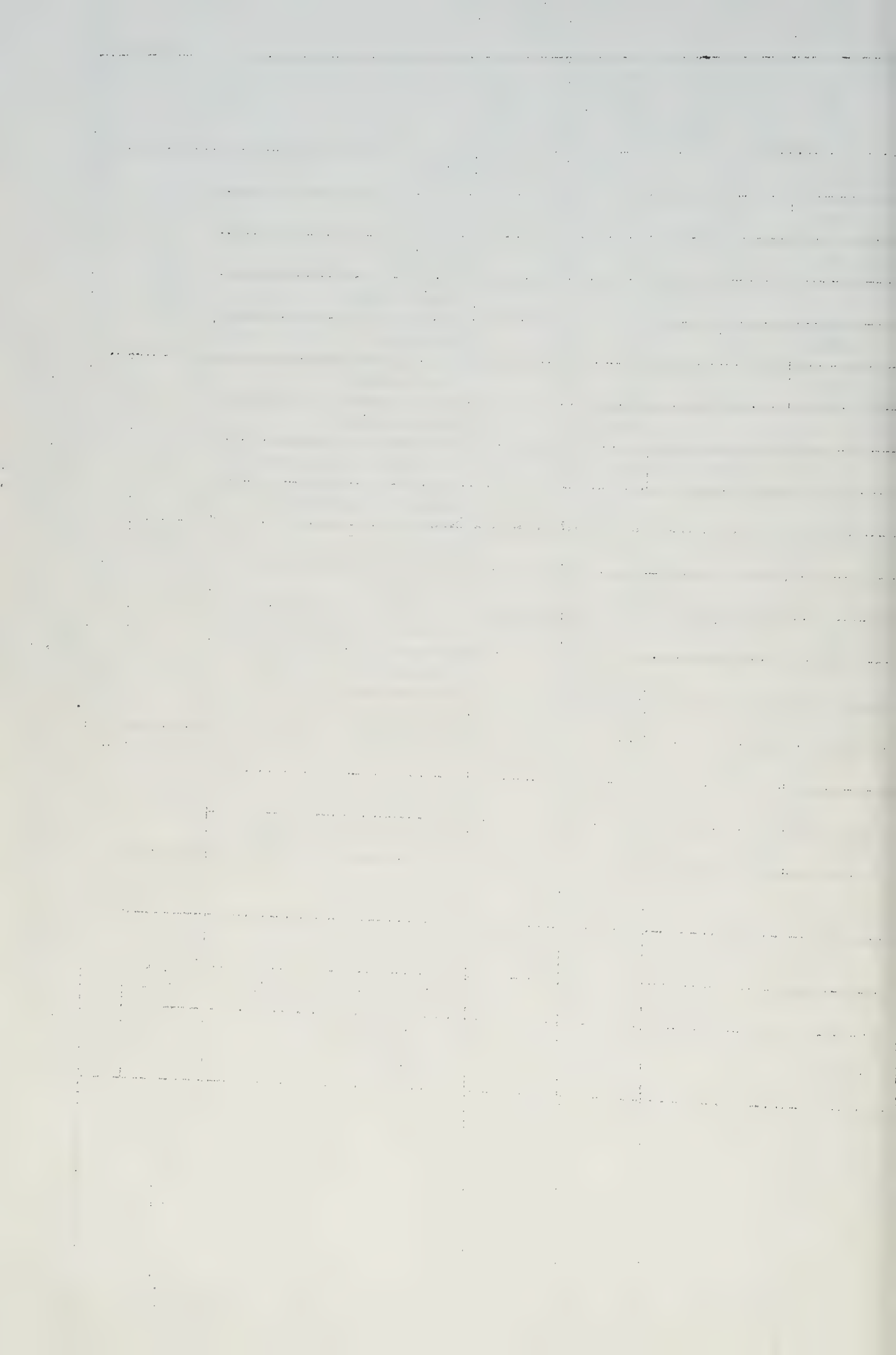
On a discuté certains facteurs favorisants pour le rhume, et constaté que la recrudescence des rhumes en hiver avait d'autres causes que le simple refroidissement des sujets.

Les virus du rhume se répandent par contact interhumain, et le groupe de SALISBURY a montré que l'air d'une pièce où les enfants atteints de rhume avaient joué, était infectant pour des volontaires.

Etiologie

Les deux principaux responsables du coryza viral identifiés par les examens biologiques sont, par ordre d'importance :

- Les rhinovirus
- Le Coxsackie A 21 (100)
- Plus accessoirement, les Réovirus et le VRS, ainsi que les Myxovirus Parainfluenzae et les Coronavirus.



2.1.2. LES RHINOPHARYNGITES

On a désigné sous ce nom les états inflammatoires aigus du cavum.

A la différence des rhinites aig^us qui restent localisées aux fosses nasales et ne s'accompagnent pas de signes généraux dans leur forme typique, les rhino-pharyngites, comme leur nom l'indique, intéressent le pharynx et s'accompagnent de signes généraux.

A. - Signes cliniques

Après une incubation de 5 ou 6 jours, apparaît une période d'invasion qui dure 2 ou 3 jours, marquée par un "gros rhume" avec obstruction nasale et quelques courbatures.

Rapidement, la période d'état se précise, marquée par une rhinite séreuse ou séro-muqueuse, avec rhinorrhée abondante et obstruction rétro-nasale provoquée par l'adénoïdite.

L'examen ORL permet alors de constater :

- un aspect oedémateux de la muqueuse nasale
- une rougeur intense de la muqueuse du cavum et de la paroi postérieure de l'oropharynx; le cavum est encombré de sécrétions muqueuses ou mucopurulentes formant un véritable rideau rétrovélique.
- les amygdales sont rouges, augmentées de volume et parfois recouvertes d'un exsudat.
- il existe une importante réaction ganglionnaire cervicale sous-angulo-maxillaire et jugulo carotidienne.

On note parfois une conjonctivite unilatérale qui peut se bilatéraliser par la suite.

La fièvre aux alentours de 38°5 - 39° est souvent plus élevée le matin que le soir, signe très évocateur d'une adénoïdite.

Par contre, bien que le malade se plaigne de quelques myalgies et d'une légère asthénie, l'état général est relativement bien conservé.

Un~~e~~ hémogramme montrerait une hyperleucocytose neutrophile qui, à la fin de la maladie, fait place à une relative neutropénie. Au bout de 7 à 10 jours, et en l'absence de tout traitement, la guérison est acquise, au prix d'une asthénie prolongée.

Cependant il arrive que le tableau soit tout différent :

- soit que surviennent des complications :
- * auriculaires , à type d'otite aiguë, nécessitant une surveillance systématique des tympans, même en l'absence de manifestation clinique; ces otites sont d'ailleurs extrêmement fréquentes du fait de l'adénoïdite, au cours des rhinopharyngites.
- * sinusiennes , beaucoup plus rarement
- * laryngées : à type de laryngite striduleuse à déclenchement

nocturne, avec sa bradypnée inspiratoire dramatique, et son évolution le plus souvent bénigne : ou à type de spasme de la glotte, - soit par diffusion à la trachée et aux bronches.

Ces complications sont plus particulièrement l'apanage du nourrisson.

Parmi les autres formes cliniques de la maladie, nous pouvons nous trouver:

- 1.- en face d'une forme toxique, chez le petit nourrisson, avec troubles digestifs, déshydratation, chute de poids, troubles de la conscience; dans ce cas, la réhydratation, sera, bien entendu, le premier souci.
- 2.- en face d'une forme ganglionnaire, apanage des formes prolongées, réalisant la classique "fièvre ganglionnaire"; cette forme groupe en réalité plusieurs entités pathologiques notamment la mononucléose infectieuse, et le syndrome APC.
- 3.- ou bien encore il peut s'agir d'une forme récidivante, traduisant alors un terrain fragile ou un défaut d'immunité; dans ce cas, nous pourrions discuter l'adénoïdectomie qui, en éliminant un foyer d'infection, véritable repère de virus, peut réduire le risque de récurrence.

B.- Diagnostic

Le diagnostic se pose avec les rhinopharyngites à germes pyogènes, dont la preuve sera apportée par l'isolement du germe (staphylocoque, streptocoque) et l'hémogramme qui montrera une polynucléose sanguine, allant de pair avec l'accélération de la VS.

Le caractère même des sécrétions purulentes, qui encombrent le cavum, suffit souvent à orienter le diagnostic.

Lorsque la nature virale de l'infection apparaît comme probable, en présence du tableau clinique que nous avons présenté, il importe alors de découvrir le virus responsable :

- Rhinovirus, virus Coxsackie et Réovirus peuvent être à l'origine de ces rhinopharyngites, mais le grand pourvoyeur reste l'Adénovirus.

2.1.3. - LES ANGINES VIRALES

Elles doivent être distinguées, suivant l'aspect de la gorge, en :

- angines rouges à virus
- angines blanches virales.

- LES ANGINES ROUGES A VIRUS.

A.- Signes cliniques

Elles se caractérisent par la brusquerie de leur début, la réaction fébrile importante, la tendance extensive aux voies respiratoires inférieures.

res, et une contagiosité notable.

Il peut s'agir, soit d'angines saisonnières, soit d'angine grippale.

Comme ces deux angines présentent quelques différences cliniques, nous les décrirons séparément

* - Les angines saisonnières

Elles se manifestent par petites épidémies saisonnières, avec un maximum au printemps et en automne.

Après une brève incubation, le début est inauguré par un malaise général, avec frissons et clocher fébrile à 38° - $38^{\circ}5$, alors qu'il existe déjà une gêne douloureuse à la déglutition.

Au bout de quelques heures, cette douleur pharyngée se précise, et ~~à~~ devient plus vive, avec un maximum dans la région amygdalienne, à irradiation auriculaire et cervicale; cette douleur est exacerbée par la déglutition: l'examen de la gorge permet alors de découvrir une rougeur diffuse, s'étendant à la paroi postérieure du pharynx, aux piliers, au voile et aux amygdales qui sont tuméfiées. Les adénopathies sous angulo-maxillaires sont fréquentes.

Une adénoïdite est toujours associée, entraînant une gêne respiratoire rhinopharyngée. L'état général est peu altéré, et la température oscille entre 38° et $38^{\circ}5$.

L'Evolution est bénigne et l'affection se résout en 3-4 jours. Le tableau est parfois différent, en raison d'une diffusion de l'atteinte virale à l'arbre laryngo trachéal; à la dyshagie, s'associent alors une toux rauque et douloureuse et une extinction de la voix; il n'y a pas de signe broncho-pulmonaire.

Les grands responsables de ces angines virales saisonnières, très fréquentes chez l'enfant, sont les rhinovirus et les adénovirus.

*- Les angines grippales

Comme leur nom l'indique, elles sont dues au virus grippal, myxovirus influenzae type A et B.

Leur symptomatologie est très proche de celle des angines précédemment décrites; toutefois, elles s'en distinguent par :

- l'existence d'algies diffuses, à type de céphalées, courbatures, arthralgies.
- l'importance de la fièvre, pouvant aller jusqu'à 40° .
- une gêne respiratoire nette chez l'enfant, avec voix nasonnée et ronflement traduisant une adénoïdite.
- une rougeur marquée de la gorge avec des amygdales parfois recouvertes d'un léger exsudat, ou présentant quelques points blancs au niveau des cryptes (angine pultacée et cryptique).
- enfin, elles sont contagieuses; l'évolution en est bénigne,

dans la plupart des cas, en 3,4 jours; cependant, il faut signaler l'existence de formes suraiguës comportant un syndrome toxique, ainsi que de surinfections telles que otites, sinusites, broncho-pneumonie qui peuvent retarder la guérison.

B.- Diagnostic

Le diagnostic des angines rouges se discute devant une dysphagie douloureuse avec fièvre et, à l'examen de la gorge, une rougeur pharyngée diffuse, des amygdales tuméfiées, rouge vif.

La constatation d'une angine rouge devra toujours conduire à un examen clinique complet et à un prélèvement de gorge.

Les angines à streptocoques, très proches, cliniquement, des angines virales seront reconnues si on découvre une éruption pouvant orienter vers une scarlatine, ou une splénomégalie; L'examen des urines sera fait systématiquement, afin de ne pas passer à côté d'une complication rénale streptococcique. Le prélèvement de gorge, par écouvillonnage, montrera la présence du streptocoque A β hémolytique, qui devra imposer une antibiothérapie, par la pénicilline essentiellement, afin de prévenir les complications. Ce diagnostic étant éliminé, il s'agira alors de mettre une étiquette sur cette angine rouge probablement virale.

Le prélèvement de gorge, auquel on associera la recherche des anticorps sériques, mettra en évidence :

- soit un adénovirus ou un rhinovirus, s'il s'agit d'angine saisonnière,
- soit un myxovirus influenzae A ou B s'il s'agit d'une angine grippale; dans ce cas, les signes cliniques d'infection grippale, (courbatures, céphalées etc..) orienteront le diagnostic étiologique avant qu'il soit confirmé par le laboratoire.

Dans certains cas, les investigations biologiques resteront négatives. Il faut penser qu'une angine virale peut être le premier signe :

- d'une poliomyélite
- d'une mononucléose infectieuse
- ou quelquefois d'une rougeole

LES ANGINES BLANCHES VIRALES

A.- Signes cliniques

Leur début est très brutal, marqué par un intense frissonnement et une ascension thermique à 40°, accompagné d'une violente douleur pharynge.

A l'examen de la gorge, on remarque, sur les amygdales, des vésicules, petites taches blanches lenticulaires, laiteuses, brillantes et auréolées de rouge; dont la coalescence peut simuler des fausses membranes.

Ces vésicules herpétiques peuvent siéger sur la paroi pharyngée postérieure, sur les piliers, le voile et la face interne des joues. Il existe fréquemment une discrète adénopathie sous angulo-maxillaire,

B.- Le Diagnostic des angines blanches

se pose donc devant la découverte d'amygdales augmentées de volume et recouvertes de petites taches lenticulaires blanches, lacteuses, chez un malade se plaignant d'une gêne douloureuse à la déglutition apparue brutalement, avec ascension thermique.

Ces angines vésiculeuses sont généralement d'origine virale. Seule l'angine de Vincent peut poser un problème, avec ses ulcérations, et sera facilement éliminée par des examens bactériologiques.

En réalité, on est amené à faire une distinction dans ce groupe; il peut s'agir :

1)- d'une angine herpétique dont le début est extrêmement brutal, marqué par un intense frissonnement et une ascension thermique brutale à 40°, s'accompagnant d'une violente douleur pharyngée.

Nous ne reviendrons pas sur les caractères des vésicules.

Quant au diagnostic biologique, nous en dirons quelques mots par la suite.

Mais la clinique nous semble, en fait, suffisante au diagnostic, en sachant que le début brutal, et l'existence éventuelle d'un herpès labial sont des éléments valables d'orientation.

On aura d'autant moins besoin du recours aux examens biologiques que la véritable angine herpétique est, en réalité, très rare.

2)- d'une herpangine dont l'aspect clinique est très voisin de celui des angines herpétiques; de ce fait, certaines angines décrites autrefois comme herpétiques ont été reconnues comme étant en réalité des herpangines.

Certains traits pourraient orienter vers le diagnostic: dans ces angines, en effet, les ulcérations qui succèdent aux vésicules, atteignent avec prédilection les piliers antérieurs de l'amygdale, et le bord du voile du palais; il n'y a jamais d'élément sur la langue ou sur les gencives.

Elles s'observent essentiellement chez le jeune enfant et sont dues au virus coxsackie A.

3)- Il peut s'agir enfin :

- soit d'une stomatite aphteuse, facilement reconnue, et qui déborde notre cadre d'étude, puisqu'elle n'intéresse pas les voies respiratoires proprement dites.

- soit d'une localisation pharyngée d'une zone que l'on peut

prendre pour une angine banale.

Mais les vésicules, rapidement ulcérées, sont recouvertes d'un enduit blanc et, de plus sont strictement unilatérales.

Retenons que le moyen le plus simple dont nous disposons actuellement pour différencier une angine herpétique d'une localisation pharyngée de zona est, outre l'étude des lésions cytopathogènes (les nucléoles sont conservés avec le virus du zona), celle du pouvoir pathogène expérimental (l'herpès simplex étant seul pathogène pour la cornée du lapin).

Notre étude serait incomplète si nous ne disions pas quelques mots sur les angines érythémato-pultacées et pseudo-membraneuses.

En effet, certaines angines virales peuvent être érythémato-pultacées, et doivent être classées dans les angines rouges; d'autres peuvent être pultacées et cryptiques ou même pseudo-membraneuses, faisant alors partie des angines blanches.

Le diagnostic des angines pseudo-membraneuses présente une importance capitale de par la gravité des affections qu'il met en cause :

*- L'angine diphtérique commune sera facilement reconnue avec ses fausses membranes classiquement blanches, brillantes, cohérentes, adhérentes à la muqueuse et extensives.

L'ensemencement du prélèvement sur serum de boeuf coagulé fournira une culture rapide (16 - 18 heures) permettant d'identifier le bacille de Löffler.

Le traitement, entrepris aussitôt (sérothérapie massive) fera disparaître ces fausses membranes en 48 heures.

*- L'angine diphtérique maligne ne pose pas de problème de diagnostic avec l'angine virale tant le tableau clinique est sombre :

- altération rapidement grave de l'état général, hypotension, pâleur grisâtre, oligurie évoquent un syndrome malin.

- les fausses membranes, gris-brunâtres, souvent hémorragiques, d'allure gangrèneuse, fétides, envahissent très vite la gorge, alors qu'on remarque un jetage nasal important et des adéno-paques sous-maxillaires donnant l'aspect de "cou proconsulaire".

Dans cette forme, les complications sont la règle et le pronostic est très sombre.

*- Certaines angines streptococciques peuvent revêtir cet aspect pseudo-membraneux, nous ne reviendrons pas sur leur diagnostic.

La nonnucléose infectieuse vers laquelle on s'orientera, en présence d'un purpura du voile, d'une splénomégalie et des examens de sang montrant des cellules hyperbasophiles mononuclées avec un Paul et Bunnell positif.

- Les angines nécrotiques recouvertes de fausses membranes qu'on peut rencontrer au cours d'une scarlatine maligne, d'une agranulocytose, ou d'une leucémie aiguë : dans ce cas, le diagnostic, évident, est clinique (douleurs osseuses, gingivorragies, syndrome infectieux, pâleur) et hématologique (anémie, hyperleucocytose, leucoblastes avec hiatus leucémique).

* - Enfin, des fausses membranes peuvent se constituer sur :

- un phlegmon de l'amygdale
- une angine ulcéreuse
- un chancre de l'amygdale
- une plaie d'amygdalectomie.

Le diagnostic des angines virales repose donc essentiellement sur la clinique, pour ce qui est d'éliminer les angines d'origine bactérienne, et sur le prélèvement de gorge, afin de confirmer un diagnostic déjà entrevu (en particulier pour éliminer un streptocoque) et de retrouver le virus responsable.

Toutefois il convient, comme toujours, de tenir compte à la fois des données cliniques et biologiques, car le germe isolé n'est pas nécessairement le responsable de la maladie en cours, et peut très bien n'être que l'équivalent d'un germe saprophyte.

2.1.4.- LES LARYNGITES AIGUES OEDEMATÉUSES "VIRALES"

Bien qu'elles ne soient pas à proprement parler des affections des voies respiratoires supérieures, nous les rangerons dans ce groupe, en raison :

- 1) de l'association constante avec des manifestations nasales et pharyngées.
- 2) de l'identité du virus responsable: Burnet et Foley, Arden et Duhning, en se fondant sur des données histopathologiques, ont montré que le croup non diphtérique était dû le plus souvent à un virus (16) (1). Et il semble que le grand responsable de ces laryngites aiguës oedémateuses soit le virus grippal.

Il faut cependant noter que les épidémies de laryngite ne sont pas toujours concomitantes avec les épidémies de grippe, ce qui laisse à penser que d'autres virus que celui de la grippe peuvent être en cause.

Les laryngites oedémateuses à virus sont le domaine du pédiatre et sa hantise dans leurs formes sévères, avec un maximum de fréquence entre 8 mois et 3 ans, une affinité particulière pour les garçons (4 garçons pour 1 fille) et une prédominance hivernale franche.

A.- Signes Cliniques

Le début est généralement brutal, réveillant l'enfant en pleine nuit, quelquefois précédé pendant 1 ou 2 jours par une infection discrète des voies respiratoires supérieures, et marqué par une ascension thermique à 38° - 39°.

Rapidement on est frappé par la toux rauque, aboyante non éteinte et la raucité de la voix; le fait que la voix reste claire permet d'affirmer le siège sous-glottique de l'oedème.

C'est alors qu'apparaît la dyspnée laryngée : bradypnée inspiratoire, avec cornage et abaissement inspiratoire du larynx, accompagné de tirage sus sternal d'abord, puis intercostal et épigastrique.

Sur ce fond de dyspnée, surviennent des accès paroxystiques particulièrement impressionnants : la dyspnée s'intensifie, l'enfant lutte pour respirer: il est en proie à une intense agitation, le faciès rouge, les yeux cernés; ou bien, au contraire, il est prostré, et pâle; l'état général est toujours altéré. La température est élevée.

Devant un tel tableau, le diagnostic de laryngite oedémateuse vient à l'esprit et impose le transfert de l'enfant dans un centre spécialisé de laryngologie. Il faut en effet être en mesure d'intervenir rapidement, dans les meilleures conditions, si la situation l'exige.

Le diagnostic de certitude repose sur la laryngoscopie directe à la spatule de Chevalier Jackson, qu'on ne pratiquera cependant que comme 1er temps d'un acte thérapeutique.

On constate une infiltration oedémateuse de la sous-glotte, formant un bourrelet congestif douloureux sur le versant inférieur des 2 cordes vocales; parfois le bourrelet continue en avant, réalisant un aspect en fer à cheval.

C'est dans ces formes sous glottiques que le tubage amène un soulagement et une amélioration spectaculaire. On leur oppose deux formes cliniques :

- 1) Les laryngites vestibulaires, avec gonflement de l'épiglotte, des replis aryépiglottiques et des 2 aryténoïdes : le tubage y est absolument inefficace et la trachéotomie doit être faite d'emblée.
- 2) Les laryngo tracheo bronchites suffocantes, autrefois toujours mortelles, imposent la trachéotomie également et les perfusions d'antibiotiques et de corticoïdes à doses très élevées.

L'Aspect de l'oedème est important à considérer pour le diagnostic, le pronostic et le traitement. S'il est blanc ou lilas, réagissant bien après application des vasoconstricteurs, le pronostic est favorable. Celui-ci est assombri lorsque sont observés des signes de surinfection: oedème rouge vif, parfois échymatique, ulcérations siégeant à la partie postérieure des cordes vocales, ainsi qu'au niveau des ventricules et

des bandes, enfin hypersécrétion importante (38)

La présence de lésions crouteuses impose la trachéotomie.

Les laryngites oedémateuses virales sont donc des affections graves, à traiter avec efficacité et diligence.

B.- Diagnostic

Diagnostic Différentiel

On peut distinguer trois groupes de dyspnées laryngées, suivant qu'elles sont :

- Mécaniques
- Allergiques
- ou Infectieuses

1) En premier lieu, il convient donc d'éliminer un facteur mécanique: corps étranger, irritation après intubation ou compression par une tumeur extrinsèque.

S'il s'agit d'un corps étranger, celui-ci pourra être reconnu, soit par l'existence d'un syndrome de pénétration chez un petit enfant, soit par une radiographie centrée sur le larynx qui pourra visualiser le corps étranger.

2) Le facteur Allergique est facilement incriminé lorsque la dyspnée laryngée succède à une piquûre d'insecte, ou au contact avec un allergène respiratoire ou digestif connu, ou encore à l'administration d'iode ou d'autres substances, chez un sujet sensible.

3) En présence d'un syndrome infectieux, enfin, il faut éliminer l'éventualité d'une laryngite bactérienne.

Quelques signes particuliers permettent de la différencier d'une laryngite virale :

- elle n'a pas la même affinité pour le nourrisson, et on peut aussi bien l'observer entre 3 et 7 ans.
- elle n'a pas la même prédominance saisonnière.
- le syndrome infectieux est plus marqué
- l'examen du pharynx le montre encombré de sécrétions épaisses, muco-purulentes, jaunâtres .
- la laryngoscopie enfin montre que l'oedème laryngé n'est pas blanc ou lilas, mais rouge vif, ecchymotique et très extensif.

Une affection particulière mérite d'être décrite ici, en raison de sa parenté avec les laryngites. Il s'agit de l'épiglottite aiguë qui réalise un tableau caractéristique de diagnostic clinique facile, et qu'il importe de reconnaître en raison de son redoutable pronostic :

- Le début est brutal
- l'état toxi-infectieux est très grave, avec fièvre élevée, sidération de l'état général
- l'évolution est fulminante, en quelques heures, avec

obstruction respiratoire rapide

- l'examen montre une épiglotte saillante, oedémateuse, rouge cerise
- le diagnostic de l'origine bactérienne sera confirmé par l'hémoculture qui révélera, le plus souvent, la présence de l'hémophilus influenzae.
- le pronostic est grave, et la trachéotomie est souvent nécessaire.

Quant à la laryngite diphthérique, ou croup, qui survient chez un enfant non vacciné, elle mérite une place à part du fait de sa gravité légendaire; mais si elle est tant redoutée des parents, elle est devenue, grâce à la vaccination, exceptionnelle.

Son diagnostic sera évoqué devant le doublet classique d'apparition progressive : toux rauque, voix éteinte.

A cette période dysphonique, succède une période dyspnéique faite de petits accès de suffocation de plus en plus rapprochés, puis de grands accès dyspnéiques à début brutal qui se terminent par le rejet d'une fausse membrane. Au stade terminal, après 5 à 6 jours d'évolution, survient une phase asphyxique durant laquelle l'enfant cesse de lutter.

Répetons-le, de tels cas sont exceptionnels, et si un croup diphthérique se déclarait chez un enfant, la notion d'absence de vaccination et la sévérité des signes généraux ne manqueraient pas d'alerter le médecin qui ordonnerait aussitôt l'hospitalisation et l'isolement de l'enfant.

Mais le diagnostic de ces laryngites bactériennes n'est pas toujours aussi aisé, d'autant que, comme dans les autres affections de l'arbre respiratoire, une infection bactérienne peut venir compliquer une infection virale authentique.

-4) Enfin, avant d'admettre l'origine virale d'une laryngite, il faut discuter le rôle éventuel des infections virales dans les laryngites appelées spasmodiques; le tableau clinique de ces laryngites spasmodiques est caractérisé par l'absence ou la discrétion du syndrome infectieux (pas de fièvre), et la répétition des crises.

L'enfant est réveillé brusquement en pleine nuit, et présente une dyspnée laryngée bruyante que rien ne laissait prévoir.

Ces crises cèdent en général rapidement grâce à l'administration des sédatifs simples ou d'anti-spasmodiques, mais elles peuvent se répéter plusieurs nuits de suite.

Les accès peuvent se reproduire durant plusieurs années, jusqu'à un âge compris entre 4 et 7 ans.

On retrouve fréquemment une tendance familiale dans la survenue de ce syndrome qu'on observe chez ces enfants neurotoniques.

Aucune explication valable n'a été apportée sur la pathogénie de ce syndrome; l'allergie, le terrain, ont été invoqués, sans qu'on puisse en faire la preuve.

Mais, tout en tenant compte de l'aptitude de certains enfants à faire des

laryngites spasmodiques, il est probable que certaines infections virales sont capables de déclencher les crises. On a remarqué, en effet, que ces laryngo-spasmes étaient souvent précédés d'une infection respiratoire bénigne : ainsi Cranblett rapporte le cas d'un enfant qui fit des accès successivement associés à des infections à nyxovirus parainfluenzae 2, influenzae A et Echo 13, et considère qu'on ne peut séparer le "croup spasmodique" du "croup infectieux" (36).

- 5) Il faudra enfin penser à éliminer les laryngites virales d'accompagnement, qui ne sont que des manifestations secondaires à une rougeole, une varicelle ou un herpès.

Diagnostic étiologique

Lorsque ces différentes étiologies auront été écartées, on sera en droit d'invoquer une participation virale, sans pouvoir parler vraiment d'une origine virale. En effet, on n'a pas encore réussi à isoler le virus de la laryngite. On ne peut donc parler que de laryngite associée à une infection à :

- nyxovirus-influenzae : 5% pour PARROTT, (105) 19% pour VARGOSKO (139), 65% pour PHILIPSON (107).
- nyxovirus para-influenzae surtout : 36% (~~139~~)(140) à 60% des cas (4) - Dans une enquête faite à Melbourne portant sur 299 laryngites hospitalisées, LEWIS isole un nyxopara-influenzae chez 37,4% des sujets. (141)
- beaucoup plus rarement adénovirus type 5, virus CCA (1 à 2% des cas) (33) Echo 11 et 13 et Coxsackie B.

Il y a de plus des variations d'une année sur l'autre. (36).

En fait, il semble difficile de se faire une idée exacte du rôle respectif de ces virus.

Cependant une enquête portant sur 8000 sujets atteints d'infections respiratoires et étudiés de 1958 à 1964 à Washington DC permet d'avoir une idée valable sur la fréquence des laryngites à virus et le rôle respectif des virus .

L'isolement d'un virus a été réussi dans 37% des cas de laryngite aiguë. Les examens sérologiques faits dans 340 cas ont été positifs dans 53,5% des cas - Virus CCA 59%; Myxovirus-para-influenzae 1 : 11,5%; PARA-influenzae 2 : 8,2; para-influenzae 3 : 10,6%; Myxovirus influenzae A : 5,3%; 3 : 1%; Adenovirus : 3,5%; infections associées : 8,2%. On n'a pas retrouvé de rhinovirus, et le COXSackie B n'a été retrouvé qu'épisodiquement.

Pour conclure, nous retiendrons que, si les laryngites infectieuses aiguës sont plus souvent associées à une infection virale qu'à une infection bactérienne, elles restent tout de même relativement rares par rapport

au nombre des sujets infectés par ces mêmes virus dans la population générale.

2.2. - VIROSE TOUCHANT LES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES

2.2.1. - LES BRONCHITES AIGÜES

La majorité des bronchites aigües semble d'origine virale. Il faut cependant souligner que l'atteinte bronchique est rarement isolée. Elle s'associe presque toujours à une atteinte de la muqueuse trachéale et peut se compliquer soit d'enblée, soit secondairement, d'une atteinte pulmonaire, réalisant successivement une trachéobronchite puis une broncho-pneumonie. Enfin elle est souvent précédée ou accompagnée d'une inflammation du rhino-pharynx.

La toux est le signe le plus constant ; au début, elle est sèche, rebelle, rude, fétide, incessante, à recrudescence nocturne. Après 1 ou 2 jours, elle devient productive, de plus en plus grasse et ramène une expectoration muqueuse, puis purulente si une surinfection survient.

Une douleur rétrosternale ou thoracique peut s'y associer.

Chez l'enfant, la toux peut être assez importante pour entraîner des vomissements.

La fièvre est inconstante et généralement modérée, ne dépassant guère 38°5 C.

Les résultats de l'examen physique sont variables : souvent négative au début, l'auscultation permet d'entendre, après 2 - 3 jours, des râles ronflants et sibilants ou de gros râles humides dans tout le thorax. Il n'y a pas de parallélisme entre l'importance des signes auscultatoires et la gravité de la maladie.

En l'absence d'atteinte parenchymateuse, la bronchite aigüe ne dure guère plus de 5 - 6 jours, mais la toux et l'expectoration peuvent se prolonger 10 à 15 jours, voire même davantage s'il existe une cause favorisante ; sinusite, lésions bronchiques préexistantes, allergie, hypogammaglobulinémie, maladie générale débilitante.

L'étude bronchoscopique n'a jamais été réalisée de façon systématique dans les bronchites virales : on a pu occasionnellement observer des signes d'inflammation bronchique avec oedème et hyperémie de la muqueuse, parfois un aspect d'oedème segmentaire pouvant réduire le calibre d'un ou plusieurs orifices bronchiques.

En effet, dans certains cas, les lésions bronchiques sont assez intenses pour entraîner des troubles obstructifs, surtout chez le jeune enfant dont le calibre bronchique est plus réduit.

2.2.2. - LES BRONCHIOLITES

Le terme de bronchiolite aigüe est souvent retenu pour désigner les pneumopathies virales chez l'enfant.

Il englobe également les tableaux décrits sous le nom de bronchite capillaire, pneumonie à virus, de catarrhe suffocant (LAFITEC 1832), de bronchite suffocante aigüe (RILLET et LAPTHEZ 1838) doedène pulmonaire infectieux, de broncho-alvéolite spumeuse.

Il ne saurait être considéré comme synonyme de pneumonie interstitielle aigüe qui répond à une définition histopathologique. Mais il est bien évident qu'on ne peut imaginer une atteinte bronchiolaire pure qui n'intéresserait ni la muqueuse bronchique, ni le tissu interstitiel des alvéoles.

C'est la raison pour laquelle des auteurs de langue française préfèrent le terme plus clinique de broncho-pneumopathies à virus, en distinguant celles qui sont dyspnéisantes de celles qui ne le sont pas.

Elles rentrent donc dans le cadre des pneumopathies virales dont elles constituent une forme clinique particulière, et nous les décrirons avec elles.

2.2.3.- LES PNEUMOPATHIES VIRALES

A.- Signes cliniques

Les pneumopathies virales, encore désignées sous le terme de pneumonies atypiques, groupent les bronchopneumopathies infectieuses aigües dues à des virus connus et inconnus, et à certaines bactéries apparentées aux virus. Les progrès de la virologie ont permis de restreindre le cadre des pneumopathies non étiquetées, et décrites comme primitives. (REIMAN, 1938).

Cette étiologie virale conditionne un certain nombre de traits communs :

- absence de signes de suppuration en dehors d'une surinfection
- évolution bénigne
- et surtout aspect histologique caractéristique, dit de "pneumonie interstitielle".

I.- ECHE VEGETALE

a) caractères généraux des pneumopathies atypiques

- * - Leur contagiosité est interhumaine, par les sécrétions naso-pharyngées.
- * - Elles surviennent par petites épidémies qui s'éteignent rapidement.
- * - Elles réalisent une atteinte diffuse de tout l'appareil respiratoire depuis les fosses nasales jusqu'aux alvéoles pulmonaires; au niveau du poulmon, l'atteinte est une bronchiolite aigüe diffuse avec phénomènes fluxionnaires et oedémateux.

b) Etiologie d'ensemble

De très nombreuses espèces de virus (ou de germes voisins tels les Rickettsies) ont été trouvées à l'origine des pneumopathies atypiques,

et leur liste s'allonge chaque année; mais la pneumonie grippale demeure la plus fréquente.

Les pneumopathies atypiques sont, pour certains, 10 fois plus fréquentes que les pneumopathies à germes figurés; elles surviennent en toute saison, avec un maximum au printemps et en automne, de façon endémique ou par petites épidémies; elles frappent à tout âge, avec maximum lors de l'adolescence.

Les caractères épidémiologiques propres aux diverses étiologies seront évoquées en même temps que le diagnostic de ces affections.

c) Clinique

Malgré le polymorphisme clinique qui caractérise les PA, on peut décrire un type moyen chez un adulte jeune, sans préjuger de l'étiologie

1) Après une incubation de 8 à 15 Jours, le début est rapide, mais progressif, marqué par :

- *- un malaise général, des frissons
- *- des courbatures, céphalées, parfois des myalgies
- *- une rhinopharyngite modérée et une toux sèche, quinteuse, rebelle, bientôt au 1er plan
- *- une ascension thermique à 38 - 39°

2) En 2 à 4 jours est réalisé le tableau de la phase d'état caractérisée par :

- des signes généraux :

- fièvre irrégulière ou oscillante entre 38° et 39°, tandis que le pouls est peu accéléré, donc dissocié.
- asthénie intense, anorexie mais état général peu altéré.
- langue humide quoique saburrale.
- la diurèse est relativement conservée.

- des signes fonctionnels :

- les douleurs diffuses du début persistent : courbatures, myalgies, douleurs thoraciques plus ou moins vives mais diffuses, sans point de côté franc.
- les signes fonctionnels respiratoires sont dominés par la toux persistante, opiniâtre, sèche, souvent quinteuse, ramenant une expectoration minime, muqueuse, parfois muco-purulente ou sanglante, mais jamais rouillée. La dyspnée est généralement absente, ou discrète, sans tirage ni cyanose.

- des signes physiques discrets :

Contrastant avec l'importance du catarrhe des voies aériennes supérieures, l'examen du thorax est pauvre; en général il

révèle seulement des râles ronflants et sibilants disséminés ou parfois localisés aux bases auxquels s'ajoutent parfois une zone de submatité et quelques sons - crépitants.

Quoiqu'il en soit, ces signes stéthacoustiques varient dans leur aspect et leur siège d'un jour à l'autre.

Il existe fréquemment une injection conjonctivale avec douleurs des globes oculaires, rougeur, larmoiement, photophobie. Il n'y a habituellement pas d'herpès.

d) Examens complémentaires

Ce sont eux qui vont permettre de préciser le diagnostic.

1) l'Examen radiologique pulmonaire

De grande valeur diagnostique, il montre des anomalies très variables, mais dont l'importance contraste souvent avec la discrétion des signes physiques.

Ces anomalies apparaissent généralement vers le 4^e jour, parfois plus tôt.

Certains aspects sont évocateurs d'une étiologie virale :

* - Opacités hilaires et hilo-diaphragmatiques

Elles sont le plus souvent unilatérales; du hile élargi et opacifié partent des travées irrégulières, épaisses, floues, non homogènes, à limites imprécises; elles réalisent des faisceaux hilo-basaux comblant plus ou moins l'angle cardio-phrénique; ces images "hilifuges" constituent la "pneumonie hilifuge de Glanzmann".

Elles sont les plus fréquentes, les plus précoces et les plus évocatrices; on les retrouve sur 53% des films antérieurs (76)

* - Les opacités infiltrantes épaisses, dont ont au parenchyme l'aspect "à verre dépoli".

D'autres aspects sont moins fréquents et plus trompeurs, mais sont généralement associés aux images hilaires :

* - Ce sont des opacités parenchymateuses, non systématisées :

- soit qu'il s'agisse d'une opacité unique, siégeant du côté de la "pneumonie hilifuge", à la partie basale ou moyenne du poulmon; sa taille va de 1 cm à une demi-paume de main; sa forme est grossièrement arrondie, ses contours flous et irréguliers, sa surface non homogène, nouchetée.
- soit qu'il s'agisse d'opacités multiples macro-nodulaires, plus ou moins disséminées, réalisant un aspect broncho-pneumonique ou réticulo-nodulaires, voire miliaire.

A ces deux sortes d'images (opacités hilaires et parenchymateuses), peuvent s'associer :

- une opacité systématisée, segmentaire ou lobaire, homogène et non rétractile
- des opacités ganglionnaires hilaires, vérifiées par tonographies.
- une opacité pleurale, sous forme de ligne scissurale ou de ligne bordante

L'association de plusieurs types d'images est de grande valeur pour le diagnostic, et se rencontre dans 35% des cas. Mais que ces images soient typiques ou trompeuses, elles sont toujours labiles, remaniées d'un cliché à l'autre et surtout régressives.

2) La Bronchoscopie montrerait, dans le territoire des images radiologiques, une réaction inflammatoire intense et diffuse, respectant les épérons (BOUCHER) avec hyperhémie bronchique et hypersécrétion muqueuse ou muco-purulente.

3) La Bronchographie lipiodolée a pu objectiver des broncheectasies transitoires (BLADES & DUGAN, 1944)

4) Les examens biologiques seront envisagés à part.

e) Evolution

L'évolution, non cyclique, est bénigne. La fièvre tombe en 8 à 15 jours, en lysis, il n'y a pas de crise.

L'asthénie est plus durable, ainsi que la toux, qui peut durer plusieurs semaines.

Les images radiologiques régressent par contre plus lentement : les images parenchymateuses disparaissent les premières, en donnant parfois des images pseudo-cavitaires transitoires; les opacités hilodiphragmatiques peuvent persister des semaines, voire des mois.

La guérison clinique est obtenue au bout de 10 à 20 jours, tandis que les signes radiologiques disparaissent seulement au bout de 4 à 5 semaines.

Les rechutes sont rares; il n'y a pas de séquelles, en dehors des broncheectasies décrites par certains auteurs (KAY).

Des complications peuvent survenir, que nous étudierons dans les formes cliniques.

II.- FORMES CLINIQUES

a) Formes écourtées : Ces formes frustes sont très fréquentes. Les symptômes sont réduits à une toux rebelle.

La radio prend ici toute sa valeur, en montrant des images typiques de pneumopathie virale ou, au minimum, une accentuation des ombres broncho-vasculaires.

b) Formes sévères : à l'opposé, des formes sévères, trompeuses, peuvent se rencontrer :

- * - forme pseudo typhoïde, qui débute progressivement par de la fièvre céphalée et insomnie et conduit en quelques jours à un état typhoïde avec température à 40°, pouls dissocié, prostration, splénomégalie, râles bronchiques aux bases, fosse iliaque droite garguillante.

Le cliché thoracique permettra de redresser le diagnostic.

- * - forme pseudo méningitique, qui s'observe surtout chez l'enfant: le début en est brutal, marqué par des frissons de la fièvre, des vomissements, une céphalée; à l'examen on découvre une raideur du rachis, mais le liquide céphalo-rachidien est normal, en dehors d'une méningite virale associée.

Le diagnostic sera orienté par la toux et les râles qui conduiront au cliché pulmonaire.

- * - formes aiguës dyspnéiques: elles s'observent surtout chez le nourrisson et le vieillard, et réalisent un tableau de dyspnée aiguë, avec signes radiologiques broncho-pneumoniques ou miliaires.

c) Formes prolongées: il existe des formes prolongées de pneumopathie virale pouvant durer plusieurs semaines, avec ou sans rechutes.

d) Formes compliquées: elles sont relativement rares et peuvent traduire

- soit une surinfection
- soit une localisation virale particulière

1) Les complications dues à la surinfection par des germes banaux sont devenues rares depuis l'utilisation des antibiotiques à titre préventif. Elles peuvent réaliser:

- des otites, sinusites, bronchites purulentes, pneumonies bactériennes, bronchopneumonies.
- plus rarement un abcès du poulmon ou une pléurésie purulente.

Ces formes surinfectées se traduisent par une modification de l'expectoration qui devient purulente et microbienne, et l'apparition d'une polymucléose sanguine, tandis que l'état général se dégrade.

Il s'agit le plus souvent de la prolifération des germes saprophytes habituels des bronches:

- Streptocoques
- Pneumocoques
- Staphylocoques
- Pfeiffer

2) Les complications d'ordre viral, liées à une autre localisation du virus.

Elles peuvent être de deux ordres:

- soit respiratoires
- soit extraréspiratoires

Les localisations respiratoires; il peut s'agir :

* - d'une atteinte pleurale dans laquelle il faut distinguer :

- l'épanchement d'accompagnement d'une pneumonie virale, observé dans 2 à 20 % des cas suivant les auteurs, et siégeant du côté de l'atteinte pulmonaire; cet épanchement discret passe le plus souvent inaperçu et disparaît en quelques jours.
- l'épanchement autonome, libre dans la grande cavité ou enkysté; en fait, il est très rare.

Quoiqu'il en soit, ces épanchements ont des caractères précis : séro-fibrineux, citrins, amicrobiens, exsudatifs (Rivalta +) et de formule mixte (cellules endothéliales, lymphocytes, polynucléaires non altérés).

Ou bien il peut s'agir :

- * - d'hémoptysies : elles sont assez fréquentes, rarement abondantes et souvent liées à une bronchite circonscrite (BOUCHER).
- * - d'OAP, observé électivement aux âges extrêmes de la vie.
- * - d'emphysème bulleux, de pneumothorax spontané ou de fractures de côte exceptionnellement.
- * - de broniectasies enfin, attribuées à une sténose bronchique segmentaire, pour certains transitoires (BLADES et DUGALI), pour d'autres parfois définitives (KAY).

Les localisations extra-réspiratoires : Elles sont rares.

Les localisations cardio-vasculaires peuvent réaliser :

- une péricardite aigüe (douleurs précordiales, frottement péricardique, petit épanchement en scolie et signes électriques significatifs) (131)
- une myocardite aigüe interstitielle, surtout chez le nourrisson.
- beaucoup plus rarement encore une endocardite avec apparition d'un souffle organique; une phlébite ou une artérite.

Les atteintes nerveuses peuvent réaliser :

- une méningite ^{lymphocytaire} aigüe curable, cas le plus fréquent.
- rarement une encéphalite, une myélite ou une radiculo-névrite.

Quelques manifestations hématologiques peuvent être citées :

- anémie hémolytique, coïncidant avec le maximum du taux des agglutinines froides.
- splénomégalie.
- adénopathies.

- purpura thrombopénique.
- hémoglobinurie paroxystique, porphyrinurie exceptionnelles.
- * des atteintes digestives à type d'hépatite, de stomatite ou simplement de douleurs abdominales avec diarrhée.
- * des localisations cutanées enfin (rash scarlatiniforme ou morbilliforme) ou rénales (urétrite, glomerulonéphrite aiguë)

e) Formes selon le terrain

- 1) Chez le vieillard, les risques majeurs sont la surinfection et la défaillance cardiaque.
- 2) Chez le taré, on peut assister à cette occasion à une poussée de la tare :
 - délirium tremens chez l'alcoolique
 - coma acido-cétosique chez le diabétique
 - insuffisance rénale aiguë chez le néphropathe
 - poussée d'insuffisance cardiaque chez le sujet porteur d'une cardiopathie.
 - défaillance respiratoire aiguë chez le bronchopathe.
- 3) Chez le nourrisson et l'enfant, les pneumopathies virales peuvent revêtir des aspects très divers, allant de la bronchite et de la broncho-alvéolite rapidement curable au catarrhe suffocant parfois mortel.

Plusieurs tableaux peuvent donc être individualisés et constituent des variantes des pneumopathies :

- La bronchite aiguë, dont le signe principal est la toux d'abord sèche, opiniâtre, devenant rapidement grasse et parfois énérisante. La fièvre est inconstante et d'importance variable, pouvant aller de 37°8 à 40°.
- L'examen, souvent négatif au début, montre des râles ronflants et sibilants ou des râles humides.
- On retrouve fréquemment une atteinte rhino-pharyngée.
- La guérison survient habituellement en 4 à 5 jours, mais peut parfois demander 1 à 2 semaines.
- La bronchiolite : Elle s'observe surtout chez les nourrissons au cours du premier semestre de la vie. Elle survient plus volontiers en hiver et au début du printemps.
- Comme nous l'avons dit, ce terme de bronchiolite désigne les broncho-pneumopathies dyspnéiques aiguës du nourrisson :
 - Bronchite capillaire
 - Oedème pulmonaire infectieux
 - Broncho alvéolite spumeuse.

Elle est le plus souvent sporadique, mais certaines augmentations de sa fréquence coïncide avec des épidémies d'infection des voies respiratoires supérieures chez les grands enfants et les adultes (38)

Elle débute par une ascension thermique souvent brutale, accompagnée de toux sèche, persistante et d'une dyspnée progressive, alors que depuis quelques jours existait un catarrhe naso-pharyngé.

A la période d'état, se constitue un syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë marqué par une polypnée avec respiration rapide et superficielle, wheezing expiratoire, tirage sus et sous sternal, parfois intercostal, et battement des ailes du nez.

La toux peut être quinteuse-coqueluchoïde ou moniliforme, parfois énérisante, souvent accompagnée de cyanose.

Chez les très jeunes enfants, la fièvre peut manquer.

L'enfant est abattu ou agité, refuse de boire et présente fréquemment des vomissements et une diarrhée.

L'examen montre le plus souvent un thorax distendu, hypersonore à la percussion, la respiration est rapide et superficielle; l'auscultation peut révéler une diminution du murmure vésiculaire, une expiration prolongée, des râles ronflants et sibilants de bronchite, ou des râles fins disséminés ou en foyer faisant parler de broncho-alveolite.

Parfois les deux sortes de râles sont associés, parfois au contraire, ils sont absents. Lorsque l'obstruction bronchique est totale, on peut noter un silence respiratoire presque absolu, comme dans les formes graves de la grippe.

La radiographie pulmonaire montre en général des signes d'emphysème pulmonaire obstructif généralisé :

- hyperclarté diffuse prédominant aux bases
- espaces intercostaux élargis et horizontaux
- coupes diaphragmatiques abaissées et aplaties

A ces images, s'associent parfois :

- une surcharge hilare
- une accentuation des opacités broncho-vasculaires
- des opacités macronodulaires
- des images bulleuses.

Il est des cas cependant où la radiographie thoracique est strictement normale, sans pour autant infirmer le diagnostic.

L'évolution est le plus souvent favorable même dans des cas initialement sévères en apparence, la température revient à la normale au bout de 48 à 72 heures, en même temps que les autres signes cliniques régressent.

Malheureusement, les formes graves ne sont pas rares, représentant un risque vital de 1 à 8% suivant les statistiques :

- soit du fait d'une aggravation progressive de la dyspnée : après une phase de lutte marquée par un tirage important, agitation, angoisse, cyanose, survient une brutale décompensation avec bradypnée, gasps et coma anoxique.
- soit du fait d'une apnée brutale et imprévisible survenant dès les premières heures de la maladie, réalisant une véritable forme fulminante.
- ailleurs, on a signalé de véritables formes apoplectiques avec syndrome hémorragique, manifestations nerveuses, insuffisance surrénale, atteinte rénale avec albuminurie et cylindrurie.

Ces formes graves sont fonction non seulement de l'âge, mais également de l'épidémie et du virus responsable.

En dehors de ces formes, des complications moins défavorables peuvent émailler l'évolution : convulsions lors de la phase initiale d'hyperthermie, défaillance cardiaque, broncho-Pneumonie bactérienne, otite, atélectasie pulmonaire, déshydratation.

f) La pneumonie atypique primitive

Considérée longtemps comme le type même des pneumonies à virus, reconnue par la suite comme étant liée à un mycoplasme, l'agent d'Eaton, elle peut se rencontrer au cours de viroses variées. Son déroulement et son évolution sont ceux de la pneumopathie virale classique.

B.- Diagnostic des Broncho-pneumopathies

a) Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des broncho-pneumopathies de type viral met en jeu toute la pathologie pulmonaire aiguë.

- Les pneumopathies aiguës bactériennes, s'en distinguent facilement lorsqu'elles prennent le type pneumonique à pneumocoque, avec le début brutal, l'hyperthermie, l'expectoration purulente et rouillée, l'herpès, l'altération de l'état général et l'importance des signes physiques de condensation (matité, souffle tubaire, opacité triangulaire dense); l'hyperleucocytose à polymucléaires et l'efficacité des antibiotiques adaptés aux germes de l'expectoration sont autant d'arguments en faveur d'une origine bactérienne.

Mais on se heurte cependant à deux écueils :

- 1°) Le risque de surinfection d'une pneumopathie virale qui vient égarer le diagnostic.
- 2°) L'existence de pneumopathies bactériennes "dégradées" entrant dans le cadre de la "congestion pulmonaire" d'aspect beaucoup plus trompeur, car très proche de la symptomatologie

~~des~~ pneumonies atypiques; Les pneumonies à streptocoques, Pfeiffer, staphylocoques, réalisent également des tableaux voisins des pneumonies atypiques; l'examen de l'expectoration ne tranche pas ~~sur~~ ces germes pouvant compliquer une pneumonie atypique : toutefois dans ce cas, il n'y a pas prédominance d'un germe. L'hyperleucocytose et
1 la négativité des réactions virales apporteront la réponse.

- Les infiltrats labiles éosinophiliques (infiltrats du syndrome de Loeffler)

Qu'ils soient d'origine allergique ou parasitaire (ascaridienne en particulier), les critères du diagnostic sont :

- L'éosinophilie sanguine avant tout
- la labilité des images radiologiques qui, tout en étant voisine de celles de la pneumonie atypique, disparaissent beaucoup plus vite, en deux ou trois jours.

- Les mycoses pulmonaires (aspergilloses) ne sont pas souvent évoquées car elles sont rares en FRANCE.

Elles donnent des opacités nodulaires ou infiltratives pouvant être confondues avec certains aspects radiologiques des pneumopathies virales. Mais leur évolution est beaucoup plus lente.

La découverte d'un champignon dans l'expectoration ou dans le liquide de broncho-aspiration, après culture sur milieu de SABOURAUD, aura une valeur certaine d'orientation.

- La dilatation des bronches

Peut également donner des images hilaires et hilophréniques proches de celles d'une pneumonie atypique; mais le contexte est différent, les signes cliniques également, dans la forme typique de l'expectoration abondante du matin.

La bronchographie lipiodolée tranchera.

- Une bronchite avec zone d'hypoventilation segmentaire

Donne un aspect radiologique semblable, mais, donne nous l'avons vu, beaucoup de bronchites sont d'origine virale, et sont donc à la limite du diagnostic différentiel.

- Chez l'enfant, les rhino-trachéo-bronchites descendantes sont un diagnostic essentiel.

En particulier l'aspect radiologique de la pneumocoqueluche peut se discuter; la distinction reposera sur la lymphocytose et la culture des sécrétions rhino-pharyngées montrant le bacille de Bordet-Gengou.

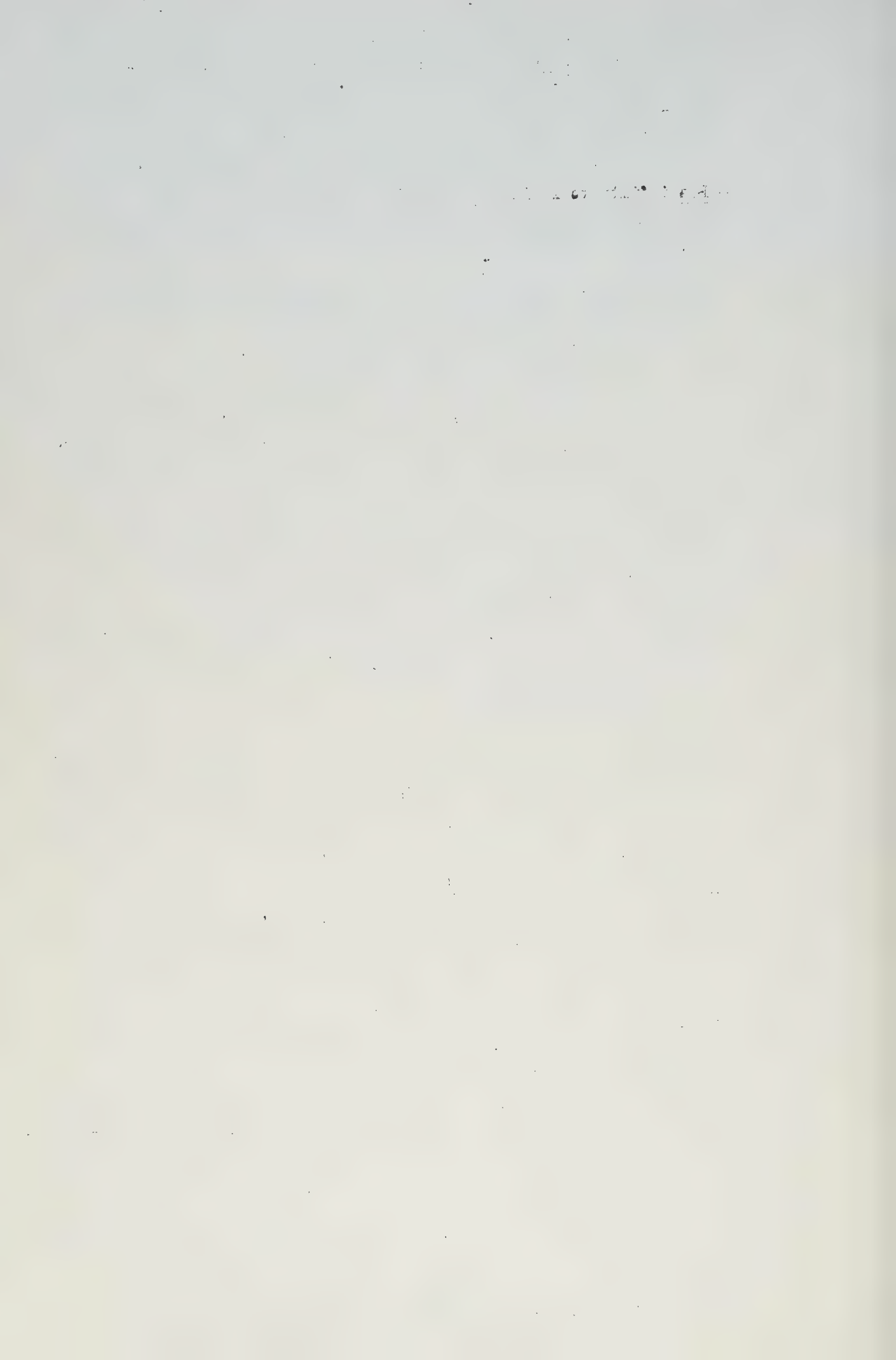
- Chez le nourrisson

La pneumonie franche lobaire aiguë et l'oedème pulmonaire aigu sont les principaux diagnostics.

En fait deux grands diagnostics peuvent se poser :

*- La tuberculose pulmonaire

Le diagnostic est parfois difficile :



-Tantôt avec une primo-infection, en présence d'opacités hilaires
-Tantôt avec une granulie tuberculeuse en présence d'images
miliaires

-Tantôt avec une tuberculose tertiaire, en présence d'opacités
nodulaires, infiltratives ou pseudo-cavitaires, d'autant que les
signes cliniques sont trompeurs : toux, fièvre, hémoptysies.

Il est en effet fréquent de rencontrer, au cours des pneumopathies
virales, de tels aspects radiologiques pseudo-tuberculeux.

En particulier, on peut rencontrer, au cours des pneumonies atypiques,
une opacité parenchymateuse siégeant au sommet, ou réalisant lors de
sa régression un aspect pseudo-cavitaire, qui peuvent fort bien
évoquer une tuberculose.

C'est dire l'intérêt et l'importance des examens complémentaires :
l'absence de BK à des examens répétés de crachats ou de liquide de
tubage, la négativité, parfois, des réactions cutanées à la tuber-
culine, la labilité des images radiologiques surtout et l'évolution
spontanément favorable, tous ces critères lèvent les doutes.

Il convient de souligner la nécessité de s'abstenir de tout trai-
tement antituberculeux, afin d'éviter au malade une erreur de diag-
nostic lourde de conséquences.

En cas de doute, il est donc fondamental d'attendre le temps
nécessaire à la régression des images radiologiques, avant d'entre-
prendre un traitement antituberculeux. (Observation N°5)

*- Le cancer bronchique

Chez un homme de plus de quarante ans, en présence d'images systé-
matisées ou d'opacités parahilaires qui tardent à disparaître, un
examen bronchoscopique peut être nécessaire pour lever le doute,
surtout s'il existe des hémoptysies.

Le diagnostic des pneumopathies virales se présente donc comme
un diagnostic d'élimination lorsque la preuve directe de l'agression
virale n'a pas été apportée par les examens biologiques spécifiques
(isolement du virus, réactions sérologiques).

D'autre part, il est bien certain qu'une infection virale peut
coexister avec une autre affection pulmonaire (cancer broncho-
pulmonaire, tuberculose, dilatation des bronches) qu'elle vient
alors compliquer.

b) Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique, parfois orienté par une notion épidémiolo-
gique, soupçonné par les particularités du tableau clinique, est affirmé
par les tests sérologiques spécifiques.

LES PNEUMOPATHIES A ULTRAVIRUS

1.- LA PNEUMOPATHIE GRIPPALE OU A NYXOVIRUS INFLUENZAE

De toutes les viroses pulmonaires, la pneumopathie grippale est la plus fréquente chez l'adulte et la plus anciennement connue.

Le nom de grippe est utilisé pour la première fois lors de la pandémie de 1742.

La maladie a parfaitement été décrite au cours des grandes épidémies du XIX^e siècle (1837-1889) et du XX^e siècle. Celle de 1889-1890 fut une pandémie ayant peut être débuté en CHINE, puis s'étant étendue en RUSSIE puis au monde entier.

On pense qu'elle atteignit 40% des habitants du globe; c'est au cours de cette épidémie, qui coïncidait avec le développement de la bactériologie, que Pfeiffer isola la bactérie qui porte son nom et qu'il crût être l'agent de la grippe.

Après plusieurs épidémies, survient en 1918-1919 une pandémie qui atteignit 8 à 9 sur 10 des humains et en tua environ 1%, y compris des adultes jeunes et vigoureux.

C'est au cours de cette pandémie que le coccobacille de Pfeiffer fut reconnu comme étant un agent d'infection secondaire, et que la nature virale du germe pathogène put être affirmée, ainsi que la notion de virus filtrant, par SELTER en 1918, et par NICOLLE et LEBAILLY en 1919.

Mais l'identité du virus ne fut établie qu'en 1933, grâce aux travaux de SMITH, ANDREWS et LAIDLAW qui isolent le virus A sur le furet, puis deux ans plus tard par BURNET qui effectue des études sur l'oeuf embryonné.

Depuis cette date, de nombreux et importants travaux ont permis d'identifier les différents types de nyxovirus A, B et C (le groupe D ou virus Sendai étant actuellement rattaché aux virus para-influenzae, type I); en 1941, en particulier, HIRST découvre une réaction spécifique d'hémagglutination; plus récemment, JULIEN MARIE, MARQUEZY, P. DEBRAY ont décrit parfaitement la pneumopathie grippale.

*.-Etiologie des pneumopathies grippales

Les agents responsables des pneumopathies grippales sont les nyxovirus influenzae.

*.-Epidémiologie

Le caractère hautement contagieux de la grippe est bien connu depuis longtemps, qu'il s'agisse de formes aiguës ou de formes abortives. (83)

Le virus pénètre dans l'organisme par voie aérienne, et très exceptionnellement par voie hémotogène (J. DANOV, 1959).

Il se propage de proche en proche le long du tractus respiratoire et finit par s'éliminer avec les sécrétions rhino-pharyngées rejetées et les cellules desquamées.

La contagiosité reste limitée dans le temps, 2 à 3 jours avant le début des signes, et 3 - 4 jours après. Il n'y a pas de porteurs de germes sains. Des virus identiques aux virus humains ont été isolés chez des animaux, mais aucun cas de contamination réciproque n'a été observé.

La grippe est caractérisée par :

- des pandémies redoutables, rattachées à tel pays considéré comme lieu de départ (grippe asiatique, espagnole, anglaise, déterminant une mortalité élevée).
- des épidémies moins sévères et moins diffuses atteignant des groupes de population, notamment en hiver.

A ce propos, il convient d'apporter une précision : on donne, dans le langage courant et même médical, le nom de grippe à des infections sporadiques, saisonnières, de faible gravité en général sauf aux deux âges extrêmes de la vie et qui sont caractérisées comme la grippe pandémique ou épidémique par la contagiosité, avec une incubation très brève, la brusquerie du début, le catarrhé des voies respiratoires, la fièvre élevée, l'asthénie profonde. Par extension illégitime, on range sous cette dénomination des épisodes brusques de troubles respiratoires ou digestifs.

Il est nécessaire actuellement d'abandonner ces habitudes traditionnelles.

Les noms habituels d'influenzae et de grippe doivent être à présent réservés aux manifestations morbides causées par les myxovirus influenzae et séparés des atteintes comparables causées par d'autres virus : myxovirus para-influenzae, adénovirus, entérovirus respiratoires.

La grippe, due à l'action de ses virus spécifiques, a une physionomie et des caractères épidémiologiques assez nets pour déterminer un cadre nosologique rigoureusement défini. Cette exigence est d'autant plus légitime que le tableau clinique observé aujourd'hui dans les épidémies locales et passagères de grippe ressemble parfaitement à celui qui fut trouvé lors des pandémies que nous venons d'évoquer.

La maladie confère l'immunité, qui est strictement spécifique : il n'y a pas d'immunité croisée entre les différentes souches.

Ainsi, l'absence d'anticorps devant un variant antigénique explique le caractère explosif de certaines épidémies.

*.-Fréquence des pneumopathies grippales

La fréquence des pneumopathies grippales reste faible par rapport à l'ensemble de l'infection grippale.

Elle est surtout notable dans les collectivités où l'examen radiologique

9,9% pour EVANS
21% pour LEREST
26% pour JEUNE
40% pour BOUCHER

*.- Clinique -

Le tableau clinique peut se distinguer du schéma par :

- la brusquerie du début, avec hyperthermie à 40° et atteinte pulmonaire soit d'emblée, soit après quelques jours, dessinant alors le classique V grippal (la localisation pulmonaire survient lors de la rechûte thermique) en fait inconstant, avec toux, râles sous - crépitants, ronchus.
- la relative fréquence, à côté de l'aspect de pneumonie hilifuge, d'aspects réticulo-nodulaires uni ou bilatéraux, et la possibilité d'atélectasie "en bande" (BOUCHER)
- la possibilité d'une leucocytose modérée à polynucléaires, en dehors d'une surinfection, bien que certains auteurs aient décrit une leucopénie dans les 4 premiers jours.
- la fréquence notable de complications peurales ou d'hémoptysies
- la possibilité de formes malignes représentées par l'oedème aigu grippal.

*.- Le diagnostic repose sur :

- les signes grippaux d'accompagnement : catarrhe intense des voies respiratoires supérieures et des conjonctivites;
- myalgues, céphalées constantes ; asthénie caractéristique, albuminurie, fréquence des signes digestifs avec langue "porcelainée".
- la notion d'épidémie, de contagé familial, qui est capitale.
- la mise en évidence surtout d'anticorps spécifiques ou l'isolement du virus, qui constituent les seuls critères formels du diagnostic.

L'Etude radiologique permet également d'orienter le diagnostic :

En remarquant l'uniformité des constatations faites depuis la première description de FRIEDMAN en 1918 jusqu'à celles faites lors des dernières épidémies de grippe asiatique, on peut classer les aspects radiologiques en 5 groupes .

1) D'abord simple accentuation des travées broncho-vasculaires, localisées ou diffuse à prédominance hilo-basale, tantôt très discrète, tantôt marquée, avec opacités floconneuses de taille variable réparties le long des axes broncho-vasculaires (opacités hilifuges).

2) Opacités limitées et fugaces peu denses, de contours imprécis, multiples, prédominant surtout aux bases.

Elles peuvent être bilatérales dans un nombre appréciable de cas (39% au cours de l'épidémie de 1957).

Elles prennent parfois un aspect micronodulaire diffus de miliaire atypique.

3) Le 3^e aspect réalisé des opacités lobaires ou segmentaires : il est beaucoup plus rare (5% des cas); elles intéressent surtout le lobe moyen.

4) L'image d'un abcès du poulmon par surinfection est rare depuis l'antibiothérapie.

5) Enfin, l'épanchement pleural est fréquent, représentant 10 à 20% des cas, le plus souvent bilatéral et s'associant aux modifications parenchymateuses.

La réaction est généralement discrète, sous forme d'un simple comblement d'un cul de sac ou d'un épaissement d'une ligne scissurale.

Le liquide pleural est louche, riche en albumine, avec une formule mixte souvent à prédominance lymphocytaire.

Des épanchements hémorragiques ont été signalés.

Quoiqu'il en soit, ces images radiologiques peuvent être retrouvées dans n'importe quelle pneumopathie virale et, si leur association à une notion de contagé fournit des signes de présomption, elles ne sont pas suffisantes pour affirmer leur nature grippale.

*.- Evolution

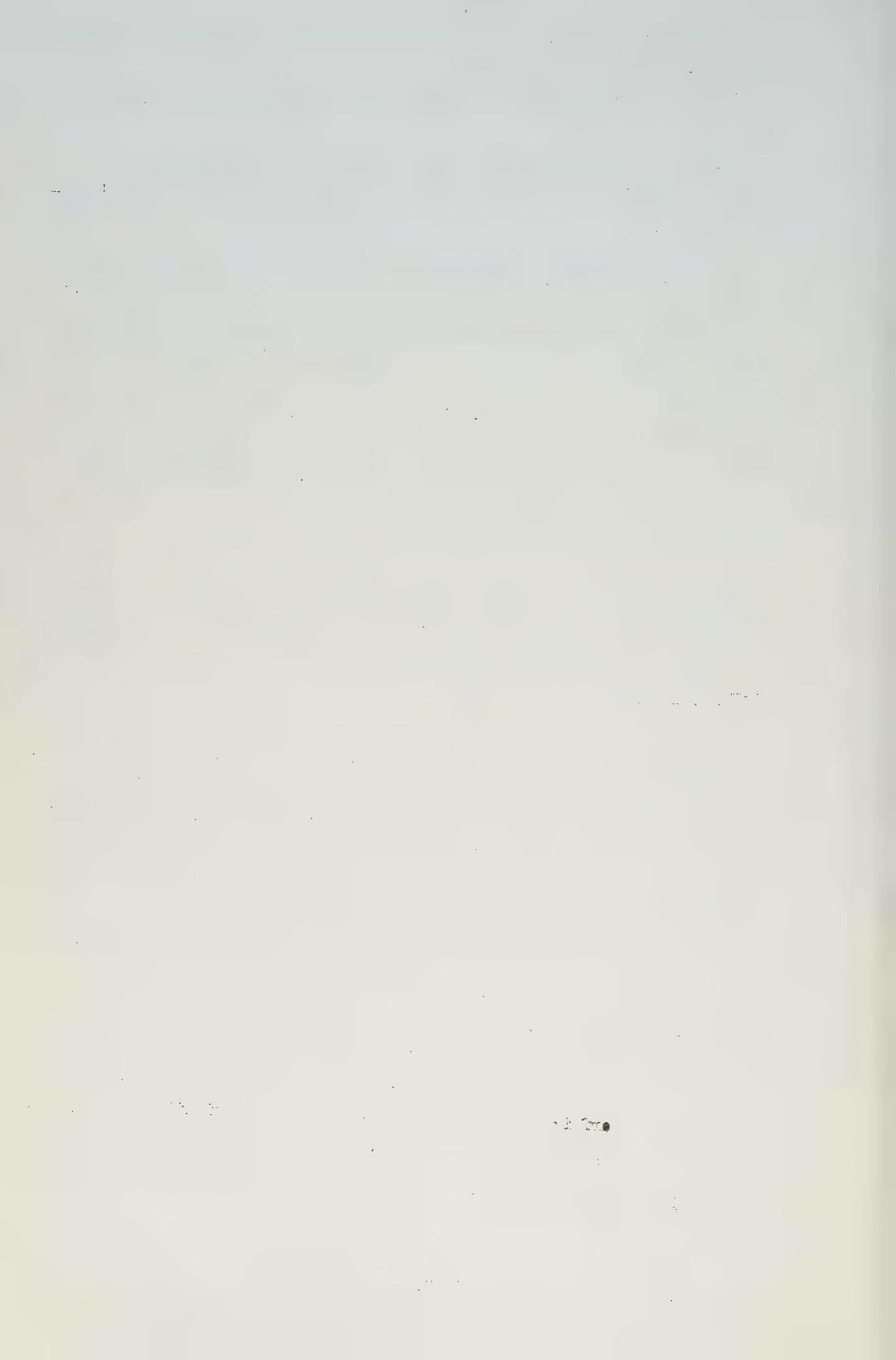
L'évolution de la pneumopathie grippale est bénigne chez le sujet normal. Cependant chez le vieillard, l'alcoolique, le cardiaque, la femme enceinte, elle est un facteur non négligeable de mortalité; à ce propos, il faut signaler que, si elle peut être responsable d'avortements, les malformations congénitales du nouveau-né n'ont pu être démontrées.

Elle est aussi une des causes majeures de la décompensation des insuffisants respiratoires.

Chez les nourrissons, la pneumonie présente le même aspect que chez l'adulte; mais dans certains cas, elle accompagne le tableau d'une grippe toxique. Soit d'enblée, soit après une phase de rhinopharyngite, c'est un brusque coma hyperthermique avec convulsions et signes de choc. Il s'y associe une diarrhée incoercible, des vomissements noirâtres; l'auscultation révèle parfois des râles d'oedème. Malgré la réanimation et la ventilation assistée, la mort est fréquente.

Mais l'évolution des broncho-pneumopathies associées aux myxovirus influenzae varie également suivant la localisation et le degré de l'atteinte respiratoire.

- En cas de bronchite aiguë, l'évolution est rapidement favorable



en quelques jours, bien qu'elle puisse se prolonger plusieurs semaines.

- De même en cas de broncho-pneumopathie simple qui comporte des signes cliniques et radiologiques d'atteinte parenchymateuse, l'auscultation révèle des râles bronchiques et sous crépitants ; la radiographie met en évidence des images parenchymateuses d'allure nodulaire arrondies et parfois des opacités systématisées associées dans certains cas à une réaction scissurale ou même à un petit épanchement séro-fibrineux souvent bilatéral (10 à 20%).
- En ce qui concerne les foyers de condensation grippale réalisant un tableau clinique connu sous le nom de pneumonie grippale avec matité et foyer de râles crépitants, leur pronostic était autrefois redoutable en raison de la surinfection rapide (97), la suppuration bronchique, voire l'abcès du poulmon qui la compliquaient souvent. L'Usage des antibiotiques a changé totalement leur pronostic.
- La broncho-pneumopathie aigüe dyspnéisante d'origine grippale peut réaliser des aspects variables, parfois redoutables (grippe maligne). La dyspnée est marquée, l'état général s'altère en quelques heures, des signes nerveux apparaissent : agitation, délire; des signes de collapsus vasculaire, d'anoxie et parfois d'insuffisance rénale conduisent en quelques jours à l'exitus, surtout chez le nourrisson (97). Le pronostic est grave (25 à 31% de mortalité chez le nourrisson, au cours de l'épidémie de 1918).
- Ailleurs il s'agit d'un oedème pulmonaire aigu (grippe pulmonaire oedémateuse, oedème bronchoplogique de HUCHARD, "primary influenzal pneumonia" des anglo-saxons, grippe asphyxique de GRAVES) qui se constitue vers le 2^e ou 3^e jour de l'état grippal. L'Expectoration est abondante, mousseuse, rose saumonée parfois, souvent striée de sang. Des râles crépitants envahissent en quelques heures les deux champs pulmonaires; la dyspnée et la cyanose sont intenses. La mort est possible, parfois précédée par la survenue de foyers pulmonaires.

Dans l'oedème bronchoplogique, par contre, l'expectoration est minime; à l'auscultation, l'absence de râles et la disparition du murmure vésiculaire donnent un silence impressionnant.

- L'apoplexie pulmonaire s'observe au cours de gripes d'emblée sévères, avec tendance hémorragique marquée par des épitaxis, du purpura, une expectoration sanglante abondante, des hémoptysies, voire une hématurie.

Il existe un blocage respiratoire traduisant des zones d'infarctissement et d'emphysème qu'on trouvera à l'autopsie.

La mort peut, en effet, survenir en 1 à 3 jours dans l'hyperthermie par asphyxie et défaillance cardiaque.



- Il faut enfin rappeler la possibilité de séquelles lorsque l'évolution immédiate des bronchopneumopathies a été favorable : ce sont , avant tout, des déformations noniliformes de bronches qui peuvent être définitives.

*.- Complications

Les complications des pneumopathies grippales banales sont essentiellement le fait de la surinfection bactérienne : le cocobacille de Pfeiffer est responsable de manifestations broncho-pleuro-pulmonaires graves; mais c'est le staphylocoque à coagulase positive qui est le plus souvent en cause (62 à 68% des cas pour ROGERS), suivi de loin du pneumocoque (4,2%) et du streptocoque hémolytique (1,4%).

Ces infections bactériennes secondaires peuvent se traduire par des manifestations très ^{diverses} : bronchopneumonies à foyers multiples, abcès pulmonaires et pleurésies purulentes, qui seront généralement combattues efficacement par les antibiotiques lorsqu'elles surviennent chez des sujets préalablement sains : très souvent, elles surviennent après 2 à 10 Jours d'apyrexie, le sujet ayant déjà repris ses occupations. Le tableau réalisé est alors celui de la pneumonie franche lobaire aiguë.

En conclusion, plusieurs éléments importants doivent être retenus :

- le diagnostic de pneumonie atypique grippale ne doit pas être porté en présence d'un cas isolé, car la maladie grippale est essentiellement épidémique.
- en présence de signes de pneumopathie, si la radiologie renseigne sur l'origine virale de l'atteinte pulmonaire, elle ne permet cependant pas de porter un diagnostic étiologique précis.
- celui-ci reposera essentiellement , comme nous le verrons plus loin, sur les épreuves sérologiques spécifiques (fixation du complément, réaction de HIRST) et l'isolement du virus lorsqu'il est possible, puisque ni les signes cliniques - communs à tous les types de myxovirus - ni les signes hématologiques (NFS et VS non spécifiques) n'ont une valeur formelle

Enfin, répétons que, lorsque le diagnostic de pneumopathie à myxovirus influenzae aura été porté et confirmé par les méthodes sérologiques, il faudra s'assurer qu'il n'y a pas une affection associée dont la méconnaissance pourrait avoir de lourdes conséquences.

2 - LES PNEUMOPATHIES A MYXOVIRUS PARAINFLUENZAE

Ce groupe de virus, primitivement appelés "hémadsorbants" provoquent avec une grande fréquence des infections respiratoires, surtout chez le jeune enfant.

Le premier de ces virus, isolé dans des pneumopathies de l'enfant, au cours d'une épidémie, en 1953, au JAPON, fut nommé virus "Sendai"; ensuite aux USA on obtint le virus CA (croup associated) après l'avoir isolé chez des jeunes enfants atteints de laryngo-trachéo-bronchite aiguë.

- Etiologie

Nous en avons parlé à propos des virus responsables. Rappelons seulement qu'on distingue actuellement 5 types de myxovirus parainfluenzae.

- Epidémiologie

Contrairement aux virus grippaux, ce groupe de virus n'a jamais été à l'origine de pandémie.

L'infection par les myxovirus para-influenzae intervient très tôt dans la vie.

Les enquêtes entreprises par PARROT, CHANOCK et coll sur des milliers d'enfants nous ont appris qu'à l'âge de 1 an, plus de 50% des enfants possèdent des anticorps vis-à-vis d'au moins un type de ces virus.

La disparition des anticorps neutralisants d'origine maternelle est rapidement compensée par la formation active d'anticorps après une infection initiale, due le plus souvent au para 3.

L'infection est endémique avec des pics en automne et en hiver pour les para 1 et 3; en revanche, elle est sporadique pour les para 2. Les virus de type 4 n'ont été retrouvés jusqu'à présent qu'aux ETATS UNIS et en GRANDE BRETAGNE.

Les réinfections sont possibles malgré la présence d'anticorps, ce qui a été confirmé chez des volontaires. Mais ces réinfections se traduisent seulement par une réaction fébrile ou un rhume.

Des épidémies nombreuses ont été observées chez l'enfant, mais aussi dans les collectivités d'adultes sous forme de rhume, pharyngite ou bronchite.

L'absence de variations antigéniques du virus explique le caractère bénin et limité de ces épidémies.

La transmission est interhumaine, mais on ne peut écarter le rôle d'un réservoir animal (souches isolées chez le chat, le singe et surtout chez les veaux atteints d'une grave maladie respiratoire avec para 3 dans les sécrétions nasales).

- Fréquence des pneumopathies

a) Chez l'enfant :

Au cours d'une enquête gigantesque de PARROT et CHANOCK portant sur 3377 infections légères des voies respiratoires supérieures ou des bronches, on a pu isoler un para-influenzae dans 6% des cas.

Sur 839 bronchites ou pharyngites plus ou moins graves, il y eut 4,2% d'isolement; sur 838 bronchopneumonies, 2,1%; sur 416 bronchiolites 4,2%. Dans tous les cas il y a une nette prédominance au para 3.

La sérologie, en particulier la fixation du complément, permet d'obtenir des résultats positifs encore plus nombreux.

Des para-influenzae interviennent dans 20% des affections respiratoires basses, 17% des broncho-pneumonies, 15% des bronchiolites. Au total 7 à 16% des infections respiratoires de l'enfant sont associées à ce groupe de virus (CHANOCK).

b) Chez l'adulte

En fait les données valables dans les pneumopathies à para-influenzae de l'adulte sont rares.

Ils sont incriminés, semble-t-il, dans 3 à 4,5% des cas et 5,5% des cas de pneumonies en GRANDE BRETAGNE et aux ETATS UNIS.

- Clinique

Les 5 types de virus sont rencontrés dans les pneumopathies. Cependant les bronchopneumopathies associées au para-influenzae 1 et 2 comportent souvent des signes laryngés (20% des cas) tandis que les infections à para-influenzae 3 sont plus souvent associées à une bronchiolite ou à une broncho-pneumopathie que les infections à para-influenzae 1.

Les signes cliniques sont donc parfois sensiblement différents en fonction du type.

a) Les bronchopneumopathies à myxovirus para-influenzae 1

Le tableau clinique fut individualisé pour la 1ère fois en 1953 lorsque survint au JAPON une épidémie de crèche qui permit d'isoler le virus SENDAI.

Il s'agissait d'une broncho-pneumopathie très grave, avec signes fonctionnels et signes physiques importants, et atteinte pulmonaire bilatérale ayant entraîné la mort dans 12 cas sur 17.

L'autopsie avait montré dans tous les cas une pneumonie hémorragique avec épaississement des parois alvéolaires par hyperplasie de cellules monoclées. Si cette pneumopathie a pu être reproduite expérimentalement, l'épidémie de 1953 est restée cependant isolée; le virus SENDAI n'a jamais été découvert sur d'autres continents, et la validité des bases virologiques de cette enquête reste discutée.

Un virus antigéniquement proche du virus SENDAI, le virus "HA 2" isolé par CHANOCK (23) provoque une maladie assez proche de celle qui accompagne les infections à para-influenzae 3; nous la décrivons avec celui-ci.

La broncho-pneumopathie du virus HA2 est relativement rare et d'évolution prolongée: 8 à 10 Jours; son incubation est relativement longue: 6 à 8 jours. Elle n'a par ailleurs aucun caractère clinique particulier.

b) Le myxovirus para-influenzae type 2 (CA)

est le plus souvent associé à des laryngites aiguës, rarement aux pneumopathies.

c) Le myxovirus parainfluenzae type 3

est à l'origine de pneumopathies relativement fréquentes, surtout chez le jeune enfant et même les prématurés (99)

Une souche isolée en FRANCE et qui a été largement répandue en 1958 a provoquée une épidémie intra-hospitalière ayant intéressé les nourrissons âgés de 2 à 12 mois. Elle semble représentative de ce qui a été observé ailleurs (86). La température s'est élevée à 38°5 - 39°, durant 1 à 2 jours. La toux était constante, avec apparition de mousse aux lèvres dans 30% des cas. Une dyspnée s'est manifestée durant 3 à 4 jours, avec, à l'auscultation, des râles ronflants et sibilants bilatéraux.

L'examen radiologique montrait des anomalies dans 75% des cas: opacités parenchymateuses, diminution de transparence pulmonaire uni ou bilatérale, accentuation des ombres hilaires.

Des complications à type de diarrhée, otites, pharyngites sont survenues dans quelques cas.

L'hémogramme montrait une leucocytose, entre 8 et 12000 avec 65% de lymphocytes.

La maladie a été bénigne et ne s'est accompagnée d'aucune altération de l'état général.

Dans une enquête portant sur 7 années (27) CHANOCK estime qu'une sérologie fortement positive pour le para-influenzae 3 est observée dans 10,7% des bronchites, 8,1% des pneumopathies et 8% des bronchiolites dont il semble être le grand responsable.

d) Le myxovirus para-influenzae type 4

apparaît moins pathogène, quant à lui, pour les voies aériennes inférieures et n'a été isolé que dans quelques cas, comme le myxovirus para-influenzae type 5

3.- PNEUMOPATHIES A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

En 1956, MORRIS, SAVAGE et BLOUND(98) isolèrent des sécrétions nasales du chimpanzé, au cours d'une épidémie de coryza chez cet animal, un virus qui reçut le nom de CCA, (chimpanzee coryza agent). Dans le même temps, ils observaient une rhinite fébrile, avec augmentation du taux des anticorps neutralisant ce virus, chez un des travailleurs de leur laboratoire.

L'année suivante, CHANOCK (21) puis BEEH (5) isolent chez deux enfants atteints de broncho-pneumopathies deux souches d'un virus syncytial (produisant donc des syncytiums en culture de tissu) et ayant les mêmes caractères que le virus de MORRIS et coll.

Ils proposent de le désigner sous le nom de RSV : "respiratory syncytial virus".

BEEH et ses collaborateurs apportent la preuve du rôle de ce virus dans certaines broncho-pneumopathies de l'enfant.

C'est, de tous les virus respiratoires, celui qui est le plus souvent retrouvé dans les broncho-pneumopathies de l'enfant; il atteint avec prédilection les très jeunes enfants, avant l'âge de 6 mois.

Sur près de 8000 enfants étudiés, CHANOCK isole dans 29,6% des bronchites et 9,5% des pneumopathies, soit 9,5% du total des maladies respiratoires.(22)

Ce virus est exceptionnellement retrouvé dans les pneumopathies de l'adulte.

- Etiologie

C'est un métamyxovirus à ARN.

- Epidémiologie

La maladie procède par petites épidémies, généralement limitées à quelques mois d'hiver, durent 3 à 5 mois, avec une tendance extensive très nette, et reste prévalente chaque année à cette période; elle ne survient jamais l'été.

Ces caractères les différencient des épidémies dues au virus grippal qui ne réapparaissent que tous les 2 ou 3 ans, et des épidémies à myxovirus para-influenzae 1 et 3 qui surviennent à tous moments de l'année (avec un maximum en automne-hiver), les infections à para-influenzae 2 étant, nous l'avons vu, sporadiques.

La diffusion mondiale du virus est très large. Aux ETATS UNIS, la plupart des enfants sont infectés avant l'âge de 4 ans.

MAC CLELLAND(1961) donne les pourcentages suivants de sujets présentant des anticorps :

- 16% à 1 an
- 39% à 2 ans

- 44% à 3 ans

- 56% à 4 ans

En GRANDE BRETAGNE (MOSS, 1963) le pourcentage d'anticorps atteint 93% entre 3 et 5 ans.

Pratiquement tous les adultes possèdent des anticorps.

Il existe quatre sérotypes mais on n'a pas noté de réinfections dues à des variations antigéniques des souches.

Le virus RS diffuse rapidement de sujet à sujet; les nourrissons qui, au sein des crèches, ne possèdent pas d'anticorps neutralisants, s'infectent en moins de 2 à 3 semaines.

- Prévalence

C'est au cours des 6 premiers mois de la vie que le VRS joue le rôle le plus important comme agent pathogène du tractus respiratoire.

Une enquête de PAROTT et CHANOCK portant sur 8000 enfants et nourrissons met en cause le VRS dans 28% des broncho-pneumonies simples, dans 58% des broncho-pneumonies à forme bronchiolitique, dans 24% des bronchites graves (103)

La fréquence des infections à VRS chez les nourrissons est telle que, pendant les mois, où prédomine ce virus (durant 3 à 5 mois d'hiver, comme nous l'avons dit), les admissions mensuelles de jeunes nourrissons à l'hôpital pour ce type d'affection sont au moins 6 fois plus élevées qu'en période habituelle.

- Clinique

a)- Chez l'adulte, les infections dues au VRS sont rares, bénignes, et prennent l'aspect d'un simple coryza.

b)- Chez le nourrisson, trois études, réalisées au cours d'épidémies dans des collectivités circonscrites, permettent d'avoir une idée de l'éventail des signes cliniques associés au VRS (11) (32) (78).

En dehors de la rhinite fréquemment associée, les signes cliniques n'ont rien d'original et sont ceux de toute pneumopathie virale survenant chez le nourrisson, avec bronchiolite, en particulier: dyspnée marquée, tirage sous-sternal et intercostal, battement des ailes du nez, cyanose, expiration sifflante, thorax tympanique, râles sibillants et bulleux disséminés.

Dans une étude rétrospective portant sur 38 nourrissons infectés par le VRS, RICE et LODA (111) avaient cependant retrouvé une pneumopathie interstitielle dans 33 cas sur les 34 cas d'images pulmonaires, parfois associés à une condensation pulmonaire ou à une distension emphysémateuse (6 cas de condensation parenchymateuse, 13 cas d'emphysème, 2 cas de réaction pleurale minime).

Il semble donc que l'aspect le plus souvent rencontré soit celui

d'une pneumopathie interstitielle avec emphysème dont l'importance est parallèle à celle des signes cliniques.

- Diagnostic

Il sera affirmé par les examens biologiques spécifiques.

4.- BRONCHO-PNEUMOPATHIES A ADENOVIRUS

C'est aux techniques de cultures cellulaires qu'on doit la découverte des adénovirus.

En effet, en 1953, ROWE et HUEBNER observaient que des explants de cultures provenant de tissus adénoïdiens dégénéraient en apparence spontanément(119). Cette dégénérescence était liée, en fait, à la présence dans ces tissus d'un virus latent que la culture des cellules révélait.

Au cours des années suivantes, des virus encore inconnus furent isolés chez des sujets atteints d'affections respiratoires, par HILLEMANN, WERNER, NEVA et ANDERS(66).

Dans un travail d'ensemble, confrontant ces différents virus, ces auteurs constatent qu'ils appartiennent à un même groupe: Adénopharyngo-conjonctival Agents, qui par la suite reçurent le nom d'Adénovirus(49).

Enfin, par la suite, leur rôle fut démontré au cours d'épidémies de maladies respiratoires aiguës.(121)

- Etiologie

Ce sont des virus à ADN dont on connaît 31 types chez l'homme.

Les 8 premiers types d'adénovirus sont les plus fréquemment rencontrés dans la pathologie respiratoire.

- Epidémiologie

Les infections à adénovirus sont particulièrement fréquentes chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte jeune.

La notion de petits foyers épidémiques (crèches, écoles, casernes..) est souvent retrouvée, avec une nette recrudescence hivernale, et moindre au printemps; surtout dans les pays tempérés.

La transmission de la maladie se fait par voie aérienne, la porte d'entrée étant la muqueuse conjonctivale ou nasale.

Toutefois, une contamination indirecte est possible par l'eau(piscines, étangs, lacs) et explique la fréquence du syndrome APC (adéno-pharyngo-conjonctival) durant l'été.

En effet, les adénovirus sont éliminés en quantités importantes et pendant plusieurs semaines par les fèces.

De même que les pneumopathies à adénovirus se voient surtout chez l'enfant de moins de 4 ans, l'âge joue également un rôle dans leur gravité; en particulier les infections respiratoires dues aux types 3 et 7 sont

moins sévères chez l'adulte que chez le jeune enfant.

- Fréquence

Dans une statistique parisienne (CHANY) et une statistique anglaise (GARDNER), la fréquence des adéno-virus dans les pneumonies de l'enfant a été de 8,4% sur 273 cas et de 8,3% sur 48 cas (28).

Si dans la population générale adulte, l'adéno-virus n'est isolé que rarement au cours d'affections respiratoires aiguës, il est plus fréquent de le retrouver au cours de pneumopathies survenant dans certaines collectivités (SOHIER), pouvant aller jusqu'à représenter 30 à 50% des affections respiratoires aiguës aux ETATS UNIS, (dont 3 à 16% présentent des images radiologiques) (28).

Seuls certains sérotypes sont susceptibles de donner des atteintes respiratoires aiguës; ce sont les types 3,4,7 et moins souvent les types 14 et 21, qui ont été isolés au cours de ces affections.

- Clinique

Bien que le début des pneumopathies à adénovirus soit souvent brutal, le tableau clinique et radiologique est peu caractéristique et ressemble à celui de toute pneumonie atypique.

Chez l'adulte :

Le tableau est celui d'un "état infectieux à symptomatologie grippale" (SOHIER)

Cependant le diagnostic étiologique pourra être soupçonné s'il existe d'autres manifestations de l'infection par adéno-virus, bien qu'elles sont inconstantes : conjonctivite, pharyngite congestive, pétéchies de la base de la luette, parfois exsudat amygdalien, adénopathies cervicales, réalisant le syndrome adéno-pharyngo-conjonctival, qui survient alors dans les premiers jours de la maladie, et régresse en 8 jours environ.

Ce seront les examens biologiques: isolement du virus et méthodes sérologiques, entrepris face à ces signes de prescription, et orientés par eux, qui apporteront l'argument de certitude diagnostique. L'évolution de la pneumopathie à adéno-virus est toujours favorable chez l'adulte.

Chez l'Enfant :

L'atteinte est parfois plus sévère, après un début en général brutal.

La fièvre est élevée; la toux est incessante; là aussi, certains signes cliniques peuvent orienter le diagnostic :

- injection conjonctivale
- pharyngite
- adénopathies cervicales

- On retrouve parfois un exanthème morbilliforme : avant de rattacher cet exanthème à une adénoviruse, il convient d'éliminer une réaction médicamenteuse ou une maladie associée (101) (121); dans certains cas graves, l'exanthème peut être purpurique, avec pétéchies et hématomes aux points d'injection(28)

- Des signes gastro-intestinaux à type de vomissements et diarrhée, de douleurs abdominales peuvent conduire à des erreurs de diagnostic; il s'agit souvent d'une adénite mésentérique au cours de laquelle des adénovirus peuvent être isolés des ganglions mésentériques.

- Il faut signaler la possibilité d'épistaxis, de néphrites (albuminurie, cylindrurie, hématurie microscopique) (121)

- Une splénomégalie peut être retrouvée dans un nombre appréciable de cas.

Sur 44 cas étudiés par JEUNE, l'examen radiologique montre le plus souvent des trainées hilifuges (10 cas); des tâches disséminées (3 cas), parfois des images de condensation hétérogène (7 cas) et même une discrète réaction pleurale (7 cas) (76)

Quelles qu'elles soient ces images n'ont rien de spécifique. L'hémogramme peut révéler aussi bien une leucopénie relative qu'une leucocytose à 10 - 15000 avec polymnucléose.

L'association de quintes de toux avec une très importante leucocytose (près de 120.000 avec 65 à 70% de lymphocytes) a été décrite et a pu faire évoquer, à tort, le diagnostic de coqueluche (31)

La guérison est la règle dans ces formes, bien que certains signes de gravité autorisent à réserver le pronostic. Les anomalies radiologiques persistent 10 à 20 jours ou plus. Des bronchectasies ont été signalées comme séquelles définitives (MAC FARLANE et SOMMERVILLE) responsables d'infections respiratoires à répétition.(92)

Cependant, chez l'enfant de 6 mois à 2 ans, des formes graves et mortelles ont été observées.

Le tableau est celui d'une infection généralisée à localisation pulmonaire prédominante(8)

Cette infection survient le plus souvent chez des enfants sains, quelquefois sur un terrain fragilisé par une maladie (maladie de Letterer-Sive, syndrome de Werdnig Hoffmann, anomalie immunitaire) (8)

- Le début peut être précédé par des signes d'infection des voies aériennes supérieures, avec état fébrile, toux intense, larmoiement, écoulement nasal, brutalement aggravés après 1 à 3 jours.

- Plus souvent, le début est extrêmement brutal avec fièvre à 39 - 40°C et signes ^{de} broncho-pneumonie sévère :

*-dyspnée intense, rapidement progressive, aboutissant parfois en quelques heures à une détresse respiratoire avec polypnée,

cyanose, tirage sus et sous-sternal avec participation laryngée.

*-Paradoxalement, les signes physiques peuvent rester relativement discrets : à l'auscultation on ne perçoit que quelques râles aux bases alors que l'examen radiologique montre déjà des signes d'atteinte bronchique et parenchymateuse étendue.

*-D'autres fois, les signes respiratoires sont plus importants encore : la toux est intense, incessante, le tirage sus et sous-sternal, les battements des ailes du nez sont très marqués; des râles humides sont perçus dans tout le thorax.

On découvre parfois un foyer de condensation pulmonaire.

*-La température reste parfois élevée, oscillante, non influencée par les antibiotiques.

*-La détresse respiratoire est intense et peut être assortie de complications : emphysème pulmonaire, médiastinal, épanchement pleural discret.

* -Les signes nerveux sont à peu près constants, et doivent suggérer le diagnostic. Ils apparaissent dès le début de la maladie, ou après deux-trois jours (28) (53).

Ils sont à type de méningo-encéphalite, marquée par un état stuporeux de la somnolence, des convulsions, voire un coma; l'EEG est presque constamment altéré (134)

Cette atteinte du système nerveux, dont la physiopathologie a été discutée, semble être en rapport avec une lésion directe du névraxe par le virus, comme l'a montré l'isolement du virus dans le névraxe ou dans le LCR (28)

*- Les signes digestifs : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, météorisme, sont très fréquents, et relèvent d'une adénite mésentérique, comme nous l'avons déjà précisé.(72)

*- Les signes cardio-vasculaires sont habituels : tachycardie, assourdissement des bruits de coeur, collapsus périphérique, oedème du visage et des extrémités, hépatomégalie (134).

L'ECG peut montrer des signes de myocardite; une péricardite exsudative a même été signalée.(121)

Quoiqu'il en soit, ces manifestations cardiaques ne sont pas immédiates et n'apparaissent que si la maladie s'est prolongée une semaine.

*- Comme nous l'avons vu, un exanthème morbilliforme est fréquent et peut s'associer à des manifestations hémorragiques, au cours de ces formes graves : purpura, hématome aux points d'injection qui peuvent relever d'une hypoprothrombinémie.

*- Les manifestations rénales enfin : albuminurie, cylindrurie, azotémie, témoignent de l'atteinte viscérale diffuse.

Des cas mortels ont été signalés : dans l'épidémie de PEKIN en 1958, il y eut 528 morts sur les 3398 enfants atteints de pneumopathies à adénovirus. LELONG et GERBEAUX ont rapporté 4 cas mortels à PARIS; en ALLEMAGNE, 17 cas ont été rapportés par GUTHERT.

Dans ces formes de haute gravité, l'examen radiologique révèle des images de pneumopathie grave à virus, mais sans caractères spécifiques.

Alors qu'au début, on note des images de bronchite ou de bronchiolite avec emphysème, ou encore des opacités floconneuses, à un stade tardif, il s'agit d'opacités très étendues mal limitées, prédominant aux lobes inférieurs.

L'Evolution vers la mort est généralement assez rapide, en moins d'une semaine, mais elle peut se prolonger 8 à 15 jours.

La mort peut survenir soit du fait de l'encombrement respiratoire, soit par collapsus ou défaillance cardiaque, soit dans un coma avec crises convulsives.

Les études anatomo-pathologiques pratiquées dans ces formes mortelles ont permis de remarquer l'uniformité des lésions: (28)

- A l'examen macroscopique, le parenchyme est congestif ;
- A l'examen histologique, 3 types de lésions sont essentielles :
 - la bronchite nécrotique
 - la présence dans l'épithélium bronchique d'énormes cellules mononuclées à inclusions intra-nucléaires reproduisant les altérations des cellules infectées invitro-alveolite interstitielle.

A côté de ces trois sortes de lésions, on peut rencontrer des éléments moins spécifiques : emphysème, atélectasie, bronchopneumopathie.

L'Etude virologique a montré que les formes mortelles de pneumopathies à adénovirus étaient généralement associées au type 7, plus rarement au type 3 ou au type 1.

- Diagnostic

Qu'il s'agisse des formes rapidement résolutive ou des formes graves, le diagnostic, orienté par les signes cliniques caractéristiques qu'on peut parfois retrouver (Syndrome APC) sera affirmé par les tests biologiques.

5.- PNEUMOPATHIES A ENTEROVIRUS

- Etiologie

Les cas où l'association d'un entérovirus et d'une pneumopathie a été démontrée sont rares.

Certains sont pourtant assez démonstratifs.

Seuls les virus Coxsackie et Echo peuvent être incriminés dans certaines pneumopathies.

- Epidémiologie - Fréquence

Les entérovirus le plus souvent isolés dans les infections pleuro-pulmonaires sont , d'après KIBRICK (79)

- le coxsackie A 9
- les coxsackie B4 et B5
- les Echovirus 9,19 et 20

Les manifestations respiratoires des infections à entérovirus ont une prédominance estivo-autonnale comme les autres manifestations attribuées à ces virus.

Cependant, diverses épidémies de crèches étudiées par ROSEN (113) ont montré que les entérovirus pouvaient être introduits dans une telle communauté à n'importe quelle époque de l'année, et que la dissémination de l'infection était toujours aussi rapide.

En effet, les contagions d'enfant à enfant dans ce type de communauté close se font avec une très grande rapidité et c'est dans un délai de 4 semaines environ après l'introduction du virus que presque tous les enfants sont contaminés.

Cette infection collective s'explique par la longue période d'élimination des entérovirus : 80% des enfants excrètent ces virus dans les selles pendant au moins 1 semaine, 50% pendant au moins 2 semaines, 33% pendant 3 semaines ou plus.

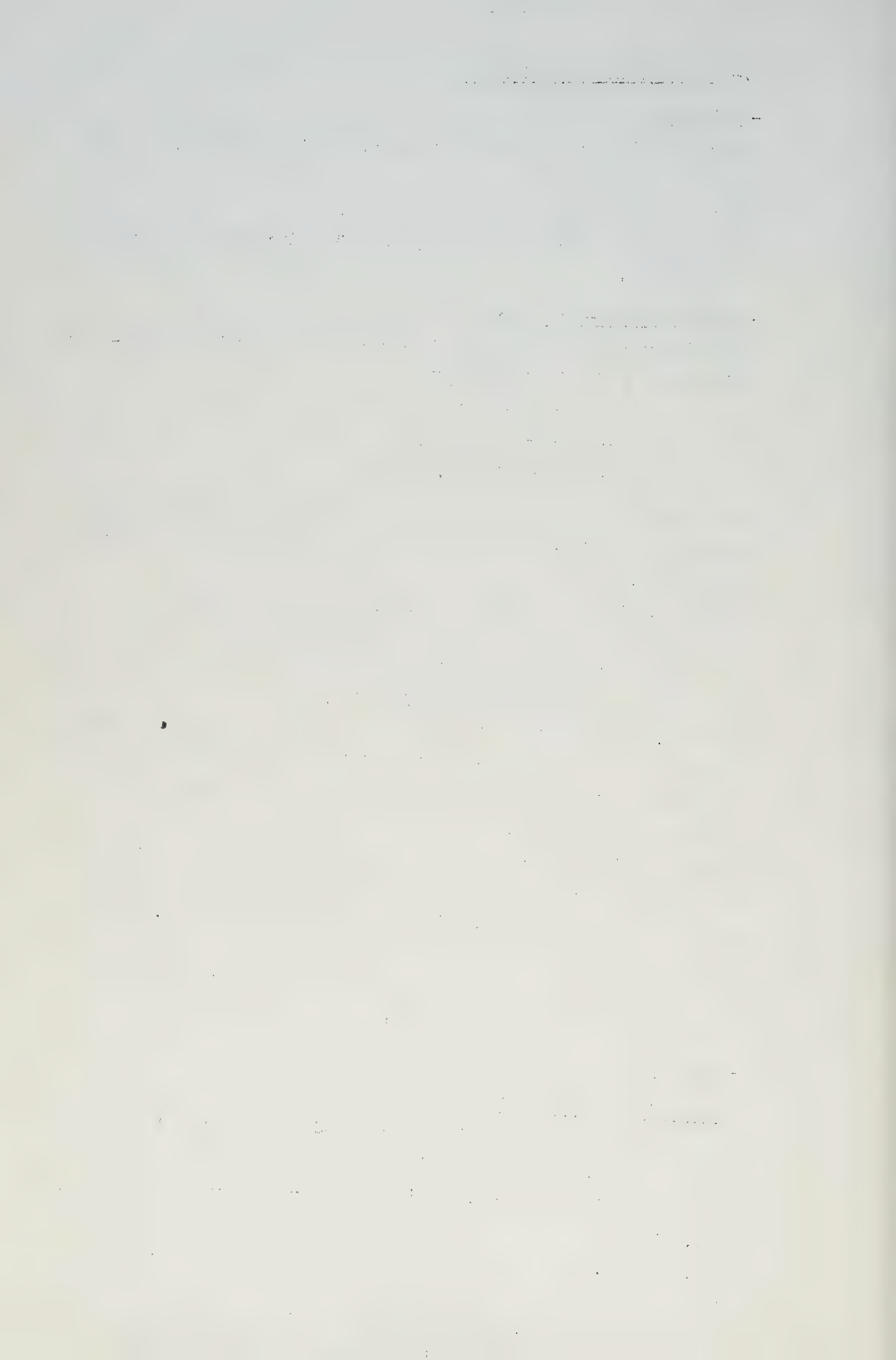
Le virus est fréquemment retrouvé aussi dans la gorge; mais de façon moins régulière que dans les selles.

- Clinique

Pneumopathie et coxsackie

Au cours d'une épidémie de 15 cas d'infection à Coxsackie A9 observée à BOSTON en 1959, LERNER relève l'association d'un exanthème vésiculeux et d'une pneumonie dans 3 cas, ou d'une laryngo-trachéo-bronchite dans 1 cas (88). L'un de ces cas fut mortel chez un enfant de 16 mois atteint de toux, dyspnée, foyer de condensation du lobe supérieur droit.

L'autopsie révélait des signes de pneumonie interstitielle (inflammation des Septa alvéolaires, alternance de zones d'emphysème et d'atélectasie, desquamation avec nécrose de l'épithélium bronchique)



Deux observations de pneumonie interstitielle mortelle ont été rapportées chez des enfants de 4 à 17 mois, par FLEWETT en 1965; un Coxsackie B5 a été isolé du tissu pulmonaire dans les deux cas.

Au cours d'une enquête systématique limitée, faite à WASHINGTON, la preuve de l'association à une infection par le Coxsackie B5 a été faite dans 3% des bronchiolites et 3% des pneumopathies (135); 4 observations de pneumopathie curables chez des enfants de 3 à 9 ans ont été attribuées à une infection par le Coxsackie B2 ^{sur des bases} sérologiques; les signes respiratoires (toux, dyspnée, râles) et radiologiques étaient associés à d'autres manifestations ayant permis d'orienter le diagnostic : éruption cutanée, méningite ou méningo-encéphalite, adénopathies.

Pourtant, si l'importance des virus Coxsackie B dans les pneumopathies est évoquée par certains, elle est controversée par d'autres (77)

Sur l'ensemble des publications, il nous est apparu que leur rôle dans le déterminisme des pneumopathies était assez minime.

Pneumopathie et virus Echo

Lors d'une épidémie de pneumopathie, l'un des enfants est décédé après 88 jours d'évolution, et un virus Echo 19 a été isolé du tissu pulmonaire (17).

Dans une collectivité également, fut observée une épidémie d'infections à virus Echo 13 comportant des signes de bronchite aiguë ou de bronchiolite dans 4 cas sur 13, alors qu'aucune autre cause virale ou bactérienne ne pouvait être mise en évidence (69).

Enfin 7 cas de bronchite aiguë, de bronchopneumonie ou de pneumopathie ont été rattachés à des infections à Echovirus 4,7,9 ou 11 ou à un entérovirus non identifié (40)

Aucun caractère clinique particulier ne fut noté.

6.- PNEUMOPATHIES A CYTOMEGALOVIRUS

C'est dans le poulmon d'un prématuré mort-né que JESIONEK et KIOLEMIENOGLOV ont décrit, en 1904, pour la première fois, la cellule à inclusion cytonégative.

Les travaux se sont multipliés depuis la découverte du cytomégalovirus par SMITH, ROWE et WELLER, et ont confirmé la part importante jouée par la localisation pulmonaire de la maladie aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Ainsi sur 132 cas colligés par MEDEARIS, 84 avaient des signes cliniques ou anatomo-pathologiques d'atteinte respiratoire.

- Etiologie

Il s'agit d'un virus à DNA faisant partie du groupe des herpès virus, qui produit une inclusion nucléaire de très grande taille,

- Clinique

a) Chez l'enfant :

On peut décrire 3 aspects à l'infection pulmonaire à cytonégalovirus :

1) la pneumopathie d'accompagnement est rencontrée dans la moitié des cas dans les formes généralisées du nouveau-né et du nourrisson.

On retrouve les cellules à inclusions cytonégaliques dans les alvéoles ou la lumière bronchique; il existe une alvéolite oedémateuse et macrophagique avec congestion vasculaire et épaississement des septa inter-alvéolaires.

Il s'agit donc d'une pneumonie interstitielle qui se traduit par une toux opiniâtre, parfois quinteuse; puis apparaît une dyspnée progressivement croissante avec polypnée et tirage épigastrique. L'apyrexie est constante, sauf en cas de surinfection.

L'existence des autres signes de la maladie : hépatosplénomégalie, ictère, syndrome hémorragique, peut orienter le diagnostic.

Comme nous l'avons dit, cette forme serait très fréquente, en particulier chez le nourrisson entre 7 semaines et 3 mois : LELONG et LE TANVINH en ont retrouvé 14 cas sur 32 cas de cytonégalie généralisée.

2) la pneumonie cytonégalique primitive ou prédominante est exclusivement rencontrée chez les nourrissons de 2 à 4 mois. Le début est progressif, avec une toux coqueluchoïde (48).

La dyspnée et le cyanose sont légères : à l'auscultation, on découvre des râles bronchiques disséminés (90)

La pneumonie est interstitielle souvent pure, sans exsudat alvéolaire.

3) les formes miliaires enfin, sont rares chez l'enfant, et résultent d'une pneumopathie fibrineuse avec nécrose.

Quelle que soit la variété, la pneumonie à inclusions cytonégaliques donne des images d'accentuation des ombres broncho-vasculaires, et souvent des images réticulo-nodulaires ou réticulaires diffuses prédominant aux sommets, associées à un emphysème rétrosternal.

Mais des radiographies normales ont été signalées, sans que le diagnostic soit écarté.

L'Evolution est variable : elle est brève chez le nouveau-né et se fait vers la mort par asphyxie. Chez le nourrisson, la maladie est souvent curable.

b) Chez l'adulte :

La localisation pulmonaire apparaît comme la localisation la plus fréquente et la plus sérieuse de l'infection cytonégalique acquise. Mais la fréquence de la maladie reste heureusement faible.

La pneumopathie à cytonégalovirus de l'adulte est rencontrée le plus souvent à la suite d'une maladie débilitante : hypogammaglobulinémie, maladie de Hodgkin, leucose, lymphosarcome, pneumopathie chronique, cancer du poulon, infection bactérienne, grave, ou chez les sujets soumis à des thérapeutiques immunodépressives ou radiothérapiques.

Enfin il faut signaler la fréquence particulière de la maladie chez les sujets décédés quelques temps après avoir subi une transplantation rénale: HILL constate une pneumopathie à inclusions cytonégaliques à l'autopsie chez 15 de ses 32 sujets; le déclenchement de la maladie était sous dépendance des drogues immuno-suppressives.

Les manifestations cliniques pulmonaires : dyspnée progressive, douleurs thoraciques, râles bronchiques disséminés, associés à un état subfébrile prolongé, furent confirmées par le cliché pulmonaire qui montrait des signes d'atteinte du lobe supérieur, puis apparition d'un foyer de condensation du lobe inférieur gauche.

Un cas de pleurésie a été rapporté.

- Diagnostic

Le diagnostic de pneumopathie à cytonégalovirus est souvent très difficile. En effet, bien souvent, le tableau de pneumopathie à cytonégalovirus est masqué par la maladie initiale.

Seules, quelques observations, à phénomènes respiratoires prédominants comme celles de CAPERS, ont permis de préciser le tableau.

Pour confirmer le diagnostic, on peut rechercher les cellules à inclusions dans :

- l'expectoration
- le liquide de lavage gastrique
- la salive
- l'urine

La culture de ces différents prélèvements, ainsi que celle d'un fragment biopsique sur fibroblastes humains pourrait apporter une réponse : les cellules infectées, après coloration, montrent le volumineux corps d'inclusion caractéristique des lésions.

Par contre, si l'infection entraîne l'apparition d'anticorps neutralisants et fixant le complément, les examens sérologiques n'ont guère de valeur en raison de la grande fréquence des infections latentes dans la population (ROWE signale, en effet, 80% de sérologies positives après 35 ans).Seule une ascension franche des anticorps aurait une valeur'.

En réalité, l'infection pulmonaire à cytonégalovirus peut être soupçonnée :

- par isolement du virus
- par l'existence de signes radiologiques de pneumonie interstitielle
- enfin par la notion d'une transfusion de sang frais, l'existence

d'une mononucléose sanguine avec Paul et Bunnell négatif, et les autres maladies favorisantes que nous avons citées qui sont un argument en faveur de l'infection à cytomégalovirus.

Actuellement, le diagnostic de pneumopathie cytomégalytique n'est heureusement plus une découverte d'autopsie.

Certes, il n'existe pas de traitement véritable; mais les gammaglobulines peuvent donner parfois de bons résultats.

/ PNEUMOPATHIES ATYPIQUES DUES A DES MICRO-ORGANISMES APPARENTES AU VIRUS /

1.- MYAGAWANELLOSES

Les Myagawanelloses sont des micro-organismes qui sont responsables essentiellement de deux maladies à manifestations respiratoires prédominantes :

-l'ornithose

-la psittacose

Il s'agit d'un groupe de pneumopathies d'origine aviaire (RITTER 1879) dues à des corpuscules du genre *Bacillus*; les agents infectieux de l'ornithose et de la psittacose sont identiques quant à leur morphologie et leur structure antigène; ils ne se distinguent que par leur pouvoir pathogène.

Ce ne sont pas des virus proprement dit, car la particule infectieuse contient les deux acides nucléiques ADN et ARN.

Les pneumopathies qu'ils déterminent sont rangées néanmoins parmi les pneumopathies virales parce que l'infection chez l'homme provoque une pneumopathie "atypique" proche des "pneumopathies à virus".

- Epidémiologie

Maladie de l'adulte, l'ornithose-psittacose peut cependant s'observer à tous les âges; elle survient à n'importe quelle époque de l'année, plutôt au printemps pour certains.

* - La psittacose est exceptionnelle en FRANCE du fait des règlements sanitaires; elle est transmise par des déjections des psittacés, perroquets et perruches.

Le virus a été isolé en 1930 au cours de l'épidémie mondiale qui s'étendit entre 1929 et 1934.

* - L'ornithose, plus fréquente, est transmise par les pigeons surtout et due à un virus semblable à celui de la psittacose.

L'affection est connue depuis 1939, grâce à LEPIDU.

En général, à l'exception de l'épidémie mondiale de 1929-1930, l'ornithose psittacose procède par des cas isolés ou par petits foyers bien limités.

La contamination de l'homme se fait directement. Presque tous les oiseaux en réalité, peuvent être en cause, même s'ils ne semblent pas malades.

et il suffit d'un contact très bref.

Le rôle du pigeon est en effet le plus important : pour LEPINE et SAUTTER, 70% des pigeons de la région parisienne sont trouvés contaminés. La contamination se fait soit par contact direct avec l'animal (éleveurs d'oiseaux, vétérinaires...) soit par inhalation des particules infectantes qui paraît être le mode le plus habituel; la transmission par voie digestive (consommation d'oiseaux atteints) serait possible. Il n'y a pas de contamination interhumaine.

- Fréquence

L'ornithose-psittacose a considérablement diminué de fréquence depuis que d'efficaces mesures prophylactiques ont été prises dans le contrôle des oiseaux importés.

Elle joue cependant un rôle encore important dans les pneumopathies. LEPINE et SUTTER, à PARIS, l'incriminent dans 6,5% des affections pulmonaires aiguës non tuberculeuses.

A LILLE, GERNEZ-RIEUX et coll (1959) ont trouvé, chez 2934 malades de tous âges atteints de pneumopathies aiguës et subaiguës, 7,79% de sérologie positive, à LYON, BOUCHER (1961) on a relevé 9,85% sur 945 broncho-pneumopathies aiguës hospitalisées.

Dans certains pays d'EUROPE (ALLEMAGNE, TCHÉCOSLOVAQUIE) le pourcentage est encore plus élevé.

Il faut cependant souligner que l'infection ne détermine de manifestations que dans la moitié des cas environ (REIMANN 1964)

- Clinique

a) L'ornithose

- dans la forme commune

Après une incubation qui dure en moyenne de 10 à 14 jours, le début se fait brusquement, marqué par des signes d'allure grippale :

- Frissons, fièvre à 40°, sueurs ,
- Toux sèche, non productive, parfois accompagnée de dyspnée
- Il n'y a pas de signes rhinopharyngés
- On note un epistaxis dans 25% des cas

Le tableau est constitué vers le 8^e jour :

- l'Etat général peut être très altéré, avec une fièvre élevée; des sueurs, des céphalées.
- Il existe des signes trompeurs : spénomégalie, éruptions cutanées.
- Alors que les signes physiques sont discrets, la toux reste tenace, faisant parler de "bronchite trainante"; c'est elle qui conduit à pratiquer des examens radiologiques.

Alors que l'auscultation ne révèle que quelques râles disséminés, les signes radiologiques, par contre, sont importants et polymorphes :

- soit qu'il s'agisse d'opacités pulmonaires anormales, observées dans 20 cas sur 33 cas étudiés par HAGUENAUER (1968)
- soit qu'il s'agisse d'une forme ^{de} pneumonie hilifuge classique ou d'infiltrats, (16 cas sur 33) ou même de pleuro-pneumonie avec images systématisées d'un lobe ou d'un segment (10 cas)
- Très souvent il existe des adénopathies médiastinales (13 cas) qui semblent donc bien être un caractère marquant de l'ornithose.
- Les réactions pleurales sont rares (1 cas).
- L'évolution est généralement bénigne : la fièvre tombe vers le 15^e jour, hâtée par le traitement; la toux et surtout l'asthénie sont un peu plus longues à disparaître, Cependant, les rechutes ne sont pas rares. (BROCARD, CHOFFEL)
- Des complications ont été observées, surtout nerveuses (méningites, coma, hémiplegie, myélite), ainsi que adénopathies; anémies hémolytiques, hépatites, myocardites.

A coté de cette forme typique il existe d'autres formes cliniques :

- Forme pneumonique, dans laquelle on retrouve un point de côté, des frissons, une toux intense auxquels s'ajoute une expectoration souvent hémoptoïque devenant ensuite purulente; à l'examen on découvre des signes de condensation.

Cette forme est fréquente; à la radio, on observe des opacités segmentaires franches.

- Forme typhoïde, exceptionnelle.

Cette forme rappelle la psittacose que nous allons décrire un peu plus bas; prostration, insomnie, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au délire ou au coma, font partie du tableau de pneumo-typhus de Ritter (1880)

Dans cette forme, les signes pulmonaires sont retardés et n'apparaissent qu'au décours de l'affection, sous forme de foyers migrants.

- Diagnostic

Le diagnostic, orienté par la découverte des adénopathies médiastinales et des signes classiques de "pneumopathie atypique" se fonde avant tout sur le laboratoire.

Certes il peut être évoqué en présence de :

- quelques éléments cliniques particuliers : absence de signes rhinopharyngés au début, pauvreté de l'examen physique alors que les

signes radiologiques sont nets.

- surtout, la notion de contact aviaire, encore que son absence ne permette pas de rejeter à priori le diagnostic, en raison de contaminations lointaines ou ignorées toujours possibles.

Ceseront . . . les examens biologiques dont nous parlerons ultérieurement, qui viendront affirmer le diagnostic.

Le diagnostic de l'ornithose repose essentiellement sur la découverte de signes radiologiques de "pneumonie atypique" avec un titre d'anticorps antiBedsonia élevé.

Du fait même de la pneumopathie, la confusion est pratiquement impossible avec les autres myagawanelloses non respiratoires : la maladie de Nicolas Favre (ou lymphogranulomatose vénérienne) et la lymphoréticulose bénigne d'inoculation (ou maladie des griffes du chat), bien que leur séro-diagnostic soit commun.

Par contre, la distinction est beaucoup plus délicate.

- d'une part avec le psittacose, qui offre un tableau à peu près identique,

- d'autre part, avec les Rickettsioses et les pneumopathies dues à mycoplasma pneumoniae, qui offrent un tableau clinique très peu différent, mais qui peuvent être éliminées grâce à l'épreuve de déviation du complément.

b) La psittacose

C'est une maladie beaucoup plus rare; elle est attribuée essentiellement aux psittacidés (perroquets, perruches)

Sur le plan clinique, on retrouve un tableau voisin de celui de l'ornithose. Mais, les signes généraux sont sévères, d'allure typhoïde, avec une importante altération de l'état général et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Les signes pulmonaires sont marqués. Si l'évolution, enfin, est spontanément mortelle dans 50% des cas, généralement par myocardite, le pronostic a été modifié, ces dernières années, par l'Auréomycine.*

Les mêmes tests biologiques que dans l'ornithose permettent le diagnostic. Il convient, à propos de ces deux maladies, de dire un mot du traitement puisque, depuis le début de notre étude, ce sont les premières pneumopathies qui réagissent à un traitement antibiotique.

Ceci distingue formellement les myagawanelloses des pneumopathies virales proprement dites ; 2 grammes de Tetracycline par jour suffisent le plus souvent à normaliser la température en 24 heures. Le traitement sera poursuivi durant 1 semaine. Nous y reviendrons à la fin de notre propos.

2.- Rickettsiose

Les Rickettsioses sont des affections attribuées à des micro-organismes appelés Rickettsia, qui possèdent les 2 sortes d'acides nucléiques, mais manifestent un parasitisme intra cellulaire obligatoire.

La seule Rickettsiose se traduisant avec une certaine fréquence par une pneumonie atypique est la Q Fever.

La fièvre Q, fut décrite pour la première fois par DERRICK en 1935 dans le Queensland sous le nom provisoire de Query Fever (39), nom qui lui resta malgré l'isolement par BURNET de l'agent causal, Rickettsia Burnetti, en 1937.

La fièvre Q ne doit, en réalité pas être confondue avec la fièvre du Queensland, qui est une fièvre du groupe boutonneux pourpré due à R. Australis.

- Epidémiologie

La fièvre Q est une zoonose très largement répandue. Le réservoir de virus est en effet constitué par des animaux sauvages, essentiellement rongeurs (lapins, rats, souris); d'élevage (bovins, porcins, ovins) et même des animaux domestiques comme les chiens, principale source de contamination humaine. La maladie sévit dans certains troupeaux sous forme endémique, et des animaux apparemment sains peuvent éliminer des quantités considérables de rickettsies dans le lait, les urines, les déjections.

En règle générale, la contamination se fait par contact avec les déjections ou les pelages souillés des animaux contaminés; c'est donc souvent une maladie professionnelle, pouvant toucher agriculteurs, bouchers, ouvriers d'abattoir, tanneurs, vétérinaires.

On a également invoqué l'inhalation de poussières infectées, à l'origine de la grande majorité des formes pulmonaires; elle peut s'effectuer à distance du bétail : paille d'emballage, sacs postaux etc...

Par contre, si la transmission de la maladie par un acarien (tique) a été décrite aux cours des observations initiales de DERRICK, et observée dans certaines contrées, elle reste tout de même assez rare.

Enfin, des contaminations interhumaines ont été relevées dans les hopitaux (rôle des mains, de la toux, des blouses), ainsi que des infections de laboratoires : JOHNSON (1966) en rapporte 50 cas dans un seul laboratoire, concernant les techniciens ou les visiteurs, dont 28 pneumonies et 17 syndromes grippaux sans localisation.

Aujourd'hui, la maladie est répandue dans le monde entier (à l'exception, semble-t-il, des pays nordiques de l'EUROPE et de la NOUVELLE ZELANDE).

- Fréquence

La fréquence des formes pulmonaires dans la fièvre Q est diversement appréciée.

Pour les uns, elle ne dépasse pas 30% des cas (LENNETTE, 1959) ; pour les autres, elle peut atteindre 60% (HORNIBROOK et NELSON, 1940) et même 90% (ROBBIN)

Leur prévalence actuelle en FRANCE est difficile à déterminer ; on l'a estimée à 2% (TAMALET, 1962) et même 4,5% (DEBEVER, 1962) de l'ensemble des pneumopathies aiguës.

- Clinique

Au point de vue clinique, la forme pulmonaire qui, seule, nous intéresse, réalise le tableau de la pneumonie atypique :

Après une longue incubation, qui varie de 18 à 26 jours, la maladie débute brutalement, par des signes d'allure grippale :

- frissons
- fièvre élevée à 39-40°
- sueurs profuses, arthralgies, myalgies diffuses
- céphalée vive, lancinante, frontale et rétro-orbitaire, traduisant ainsi, avec une légère mais fréquente raideur de la nuque et du dos, une certaine atteinte méningée (bien qu'il n'y ait pas de Kernig vrai)
- le pouls est parfois dissocié
- l'asthénie est marquée.

Dans la forme moyenne, la fièvre dure une huitaine de jours, avec une rémission quotidienne, réalisant une courbe en dents de scie.

Un exanthème thoracique fugace est fréquent (rash-scarlatiniforme).

Les signes respiratoires ne font leur apparition que vers le 4^e ou le 5^e jour :

- point de côté parfois très douloureux
- toux sèche ou ramenant une expectoration muqueuse, parfois hémoptoïque
- les signes physiques sont généralement discrets : râles sibilants ou petits foyers de râles sous-crépitaux.
- l'atteinte pulmonaire est souvent une découverte d'examen radiologique systématique

La radiographie permet de retrouver les images habituelles de pneumonie atypique.

- des opacités floues, peu denses laissant deviner la trame, et donnant l'aspect en "verre dépoli", sont le plus souvent observées.
- l'opacité hilifuge classique est plus rare
- des infiltrats sous-claviculaires, des nodules disséminés ou des images systématisées, segmentaires ou lobaires, peuvent se rencontrer.
- des images de condensations homogènes enfin, bien localisées,

- sont assez fréquentes, évoquant plutôt une pneumonie à pneumocoques.
- un petit épanchement pleural est parfois noté, associé aux modifications parenchymateuses.

Ces aspects radiologiques, dont l'importance contraste avec la discrétion des signes physiques, orientent vers une pneumopathie de type viral.

L'Evolution est bénigne :

Les foyers pulmonaires n'ont pas de tendance migratoire, mais s'effacent en 15-20 jours, parfois un peu plus.

La rémission clinique est plus précoce, s'effectuant en une dizaine de jours.

Cependant, une asthénie prolongée persiste très souvent pendant plusieurs semaines avec perte de poids.

A côté de cette forme simple, on a signalé une forme à rechutes dans laquelle la température remonte à 39° après être revenue à la normale; elle décrit alors quelques oscillations, puis redevient définitivement normale.

- Des formes fébriles pures sont fréquemment retrouvées et constituent d'ailleurs la forme la plus typique de la fièvre Q telle qu'elle a été décrite par Derrick.
- La forme infantile peut comporter des signes encéphalitiques, en remarquant que la mère peut être malade sans que le nourrisson le soit ou inversement.

- Complications

Les complications sont rares. On a signalé cependant des réactions pleurales ou péricardiques, des thrombo-phlébites, des réactions méningées, une hépatite avec ictère, des myocardites, des endocardites; les complications oculaires méritent une place à part, car elles sont loin d'être exceptionnelles : l'uvéite est la plus habituelle; ainsi, sur 2000 sérums de malades ayant présenté des affections oculaires à PARIS, 127 sérums ont été positifs pour R.Burneti ces dernières années; il est possible que, dans ces cas, la maladie initiale ait été méconnue, soit qu'on n'ait pas envisagé le diagnostic, soit que l'affection ait été inapparente.

Enfin, les cas bénins ou inapparents peuvent laisser des séquelles sur tous les vaisseaux et provoquer certains troubles de la gestation : si l'on étudie la sérologie de femmes avortant en dehors de causes hormonales ou mécaniques, sur 658 sérums étudiés, 33 ont une réponse positive pour R.Burneti; s'il s'agit de femmes ayant des enfants malformés, 5 sur 47 ont une réponse positive.

- Diagnostic

Le diagnostic de la fièvre Q repose essentiellement sur les épreuves sérologiques : réaction de fixation du complément et de micro-agglutination.

Le laboratoire, recevant le sérum du malade dans les premiers jours de la maladie, puis plus tardivement, pourra noter que des anticorps spécifiques pour R. Burneti, vus à un taux faible d'abord, sont devenus une preuve certaine par leur augmentation.

Quant au traitement, il faut remarquer là encore que les antibiotiques à large spectre, et en particulier, la chlortétracycline et l'oxytétracycline, sont remarquablement actifs sur la maladie, à condition d'être utilisés à des doses fortes et prolongées, en raison de la grande résistance du germe.

Autres rickettsioses pulmonaires

Des formes avec participation pulmonaire peuvent s'observer dans les différents groupes de rickettsioses :

- typhus épidémique ou historique à R. PROWAZEKI (TURIAF et coll, 1964)
- typhus murin à R. MOOSERI (DEBEVER et coll 1962, TURIAF et BATTESTI 1964)
- fièvre fluviale du JAPON ou typhus des broussailles à R. Tsutsugamushi.
- fièvres boutonneuses et pourprées des montagnes rocheuses, avec R. Rickettsi, R. Conori, R. Pyjeri, R. Acari (GIROUD, DEPARIS et Coll 1956)
- néorickettsioses, enfin, transmises par le lait (GIROUD)

En fait, toutes ces pneumopathies sont exceptionnelles : quelques cas seulement ont été rapportés par les auteurs que nous venons de citer.

3. -Les pneumopathies à Mycoplasma Pneumoniae

Il y a déjà une trentaine d'années qu'on a identifié une pneumopathie endémo-épidémique (26000 cas entre mars 42 et mai 43, dans les camps militaires des ETATS UNIS), dont le germe responsable n'était pas connu, et qu'on a baptisée pneumonie atypique primitive.

En 1944, EATON isole à partir des malades atteints de pneumonie atypique primitive un agent filtrable qui reproduit chez l'animal une infection pulmonaire (45).

Cette pneumonie atypique due à l'agent d'EATON fut longtemps considérée comme le type des pneumopathies à virus.

MARMION en 1961, puis CHANOCK en 1962 démontrent que l'agent d'EATON est un mycoplasme, le mycoplasma pneumoniae, qui appartient au groupe des "péri-pneumonia like organisms" (PPL0) (25) (23). Ce mycoplasme doit être formellement séparé des virus ; si les mycoplasmes ressemblent aux virus par leur taille (100-200m μ), leur multiplication en culture cellulaire, la possibilité d'hémagglutination et d'hémadsorption, ils s'en distinguent formellement par la présence des 2 acides nucléiques (RNA et DNA) qui leur permet de cultiver en gélose nutritive, en dehors de tout milieu cellulaire ;

Cette possibilité de culture autonome les sépare complètement des virus ainsi que des rickettsies et des Brucella.

Les pneumopathies à mycoplasma pneumoniae peuvent cependant être rapprochées des pneumopathies virales par leurs caractères cliniques, épidémiologiques (transmission par projection de produits de râclage de gorge) et biologiques (inhibition de leur culture par des antisérums spécifiques) C'est pourquoi nous les décrivons ici.

- Epidémiologie

La pneumopathie à mycoplasma pneumoniae est exceptionnelle chez le nourrisson, rare chez l'enfant (1 à 10%). Elle s'observe avec prédilection chez l'adolescent et l'adulte jeune (10 à 30 ans).

L'infection est endémique, semble-t-il, dans le monde entier.

Des épidémies ont été relevées en milieu hospitalier et militaire, mais ces épidémies sont rares.

On l'observe toute l'année, mais davantage à la fin de l'automne et en hiver.

Sa contagiosité est faible : sur 36 familles où s'est déclaré un cas de pneumonie mycoplasmatique, la contagion s'est produite seulement dans 23.

La transmission est probablement directe, et la porte d'entrée est au niveau des voies respiratoires supérieures.

On est, par contre, mal renseigné sur la fréquence des anticorps pour M. pneumoniae chez les sujets sains.

- Fréquence

L'infection respiratoire à M. pneumoniae joue un rôle important dans la pathologie pulmonaire.

Les études faites par CHANOCK et coll en milieu militaire ont montré, par la sérologie, que M. pneumoniae était en cause dans 56% des pneumonies atypiques (27). LIU a relevé une incidence de 90% sur 89 cas de pneumonie atypique chez des étudiants américains.

D'autres auteurs communiquent des taux beaucoup plus faibles : 20% sur 215 pneumopathies en GRANDE BRETAGNE et en HOLLANDE, pour MARMION et IERS;

20% également sur 25 cas relevés par BOUCHER dans la région lyonnaise; 32% sur 107 cas pour BIBERFELD, en SUEDE; 16% de 246 cas en FINLANDE (JANSSON) Malgré ces écarts, la fréquence et l'extension des pneumopathies à *M. pneumoniae* est tout de même remarquable.

Par contre, *M. pneumoniae* joue un rôle moindre dans les infections respiratoires sans atteinte pulmonaire. Nous y reviendrons.

- Clinique

La pneumonie à mycoplasma pourrait servir de modèle pour la description des pneumopathies atypiques que nous avons déjà décrites.

Cependant, quelques particularités sont à signaler.

L'incubation est relativement longue, pouvant aller de 1 à 3 semaines.

Le tableau clinique se constitue progressivement :

- Les signes généraux sont souvent marqués : malaise, céphalée, fièvre, abattement et anorexie.
- Les manifestations rhinopharyngées sont moins fréquentes : mal de gorge, rhinite.

Au bout de quelques jours, les symptômes respiratoires thoraciques apparaissent : la toux, sèche et paroxystique ramène rapidement une expectoration d'abord muqueuse, puis muco-purulente.

A ce stade, le patient se plaint de céphalées, symptôme fidèle, de douleurs thoraciques sourdes, souvent rétrosternales.

Le pouls est modérément accéléré, mais la fréquence respiratoire n'est pas modifiée. La fièvre est variable.

L'examen est en général très pauvre : au début, on peut noter quelquefois un érythème banal du pharynx. Les signes respiratoires peuvent se limiter à une diminution du murmure vésiculaire.

A la période d'état, le signe le plus caractéristique est la présence de râles fins sous crépitants, en foyers, mais sans autres signes d'hépatisation.

Les signes radiologiques sont riches et diffus. C'est le contraste frappant entre la pauvreté des signes d'examen et la diffusion des lésions radiologiques, retrouvé au cours de toutes les pneumopathies virales, qu'on note ici.

Les images radiologiques apparaissent entre le 2^e et le 5^e jour après le début de la maladie.

Elles consistent en images de condensation souvent beaucoup plus étendues que l'examen physique ne le laisserait prévoir.

Les opacités sont irrégulières, nuageuses, mal limitées.

Elles atteignent plus d'un lobe dans 50% des cas.

Elles diffusent souvent en trainées hilifuges.

Surtout, caractère essentiel pour le diagnostic, l'image est très variable d'un jour à l'autre, de nombreux foyers apparaissent au fur et à mesure de l'évolution, alors que les précédents sont en cours de remaniement. La durée de l'évolution spontanée est très variable : la fièvre disparaît progressivement, le plus souvent en 1 à 2 semaines, mais peut se prolonger chez certains sujets, jusqu'à 6 semaines. Les images radiologiques disparaissent très lentement.

Certains antibiotiques ont une action favorable, spécialement les cyclines et l'érythromycine.

- Des complications particulières peuvent émailler l'évolution :

- hémoptysies
- anémies hémolytiques
- atteinte cardiaque
- embolies
- surinfections bactériennes

Les formes gravissimes, mortelles sont très rares :

- 2 pour 1000 au maximum dans les groupes les plus défavorisés, causées le plus souvent par une complication cardio-vasculaire).

La convalescence est fréquemment accompagnée d'une asthénie marquée et prolongée.

- Des formes cliniques ont été décrites :

- formes radiologiques pures
- formes inapparentes, caractérisées seulement par la montée des anticorps
- formes selon le terrain : chez les bronchitiques chroniques, en particulier, *M.pneumoniae* semble être à l'origine de 8,7% des poussées infectieuses survenant chez ces malades (CARLI)
- il faut enfin connaître la possibilité d'infections mixtes, rarement bactériennes, mais surtout virales; sur 133 cas observés apr HUFSON (1961), 18 associaient un seul virus (adénovirus le plus souvent, ou myxovirus para-influenzae 2 ou 3), 5 associaient deux virus, 1 fois trois virus enfin étaient associés à *M.pneumoniae*.

Dans certains cas, il s'agissait peut-être seulement d'une réponse sérologique à une maladie antérieure et non d'affections concomitantes.

- Diagnostic

Comme au cours de toutes les pneumonies atypiques, les signes cliniques et radiologiques ne sont pas suffisants pour affirmer la nature de l'agent causal, même si certains signes semblent particuliers, pour ne pas

dire spécifiques.

Le biologiste devra donc donner son verdict, à la lumière des éléments cliniques qui auront été portés à sa connaissance.

En ce qui concerne enfin le traitement, sur lequel nous aurons l'occasion de revenir, l'administration de cyclines ou d'erythroncyne aux doses usuelles conduit à la guérison.

III.-S E Q U E L L E S

L'observation clinique a permis de remarquer que des sujets sains jusqu' alors avaient été atteints de manifestations respiratoires répétées ou de bronchite chronique à la suite d'une broncho-pneumopathie virale (grippe, adénovirose, pneumonie atypique primitive).

Ailleurs, l'étude systématique des causes de bronchectasies montre que, dans un pourcentage appréciable de cas, celles ci semblent avoir été secondaires à une infection autre que la tuberculose primaire.

Ainsi sur 187 cas chez l'enfant réunis par Glauser(57), 129 sont considérés comme ayant fait suite à une infection, dont 3 à une rougeole, 4 à une pneumopathie virale, 23 à une infection non spécifique.

Pourtant, des bronchographies faites au cours des pneumopathies virales ou après leur guérison n'ont révélé des anomalies, d'ailleurs transitoires que dans 2 cas sur 18 (76).

En réalité, l'existence de séquelles respiratoires, et notamment de lésions bronchiques, après les broncho-pneumopathies virales n'a jamais été absolument démontrée.

Elle supposerait la démonstration d'une infection virale respiratoire déterminée chez un sujet dont l'arbre bronchique était normal au préalable, l'exclusion des facteurs favorisants, en particulier la surinfection bactérienne, puis la mise en évidence de lésions bronchiques secondairement constituées, par l'endoscopie, la bronchographie lipiodolée, l'exploration fonctionnelle.

Une telle étude demande un matériel et des moyens d'investigation importants.

Peut-être certains syndromes de bronchopathie chronique ou de fibrose pulmonaire, en quête d'étiologie, reconnaîtraient-ils leur origine virale grâce à de telles recherches.

2.2.4.- LES PLEURESIES D'ORIGINE VIRALE

Les pleurésies d'origine virale peuvent être classées dans le chapitre des viroses touchant les poulmons en raison de leur fréquente association avec une pneumopathie.

L'existence des pleurésies virales est soupçonnée depuis qu'on a signalé

des épanchements pleuraux aseptiques au cours de la grippe de 1918 et lors de la pneumonie atypique de 1944

Leur fréquence est diversement appréciée : elle va de 5% à 25%, selon les auteurs, ces larges variations étant liées en fait aux critères retenus pour le diagnostic de pleurésie.

Les pleurésies à virus sont rarement assez importantes pour déterminer des signes cliniques évidents. Par contre, l'examen radiologique systématique comportant des clichés de profil permet de dépister un grand nombre de réactions pleurales (131)

A.- Aspects cliniques

Elles peuvent revêtir quatre aspects :

1°) Les épanchements de la grande cavité

Ils sont rarement importants pour entraîner un syndrome clinique évident. Celui-ci est généralement discret, avec toux sèche, douloureuse, point de côté, matité ou submatité à la base d'un hémithorax, abolition des vibrations vocales et du murmure vésiculaire, et parfois frottements pleuraux.

les radiographies montrent le comblement du cul de sac diaphragmatique; elles permettent d'apprécier l'importance de l'épanchement et de rechercher des lésions pulmonaires associées.

Des pleurésies bilatérales ont été signalées.

Laponction exploratrice confirme le diagnostic, en ramenant un liquide d'aspect variable :

- soit séro-fibrineux et limpide
- soit sero-hématique ou louche,

Le taux d'albumine se situe autour de 30g/l

La formule cytologique est mixte, associant polynucléaires non altérés (même lorsque le liquide est puriforme) lymphocytes et cellules endothéliales en proportions variables, sans que l'un des groupes cellulaires dépasse 60 à 70% du total des cellules (131)

Une forte proportion de polynucléaires éosinophiles (30 à 85%) a été signalée : il n'est pas impossible que certaines de ces pleurésies à éosinophiles soient d'origine virale : mais, jusqu'à présent, il y a peu de publications faisant état de recherches de virus dans ces épanchements.

L'hémogramme ne montre rien de particulier, bien qu'une leucocytose modérée aux environs de 12000 avec 75% de polynucléaires ait été signalée. (93).

L'épanchement évolue vers la régression en 8 à 15 jours, mais peut parfois se prolonger pendant 5 à 6 semaines.

Il ne laisse de toute façon aucune séquelle radiologique.

Il ne laisse de toute façon aucune séquelle radiologique

2°) Les épanchements localisés, solitaires, d'allure enkystée

Sont encore plus rares que les précédents.

Quelques cas seulement ont été signalés, toujours en rapport avec une infection grippale (130)

Leur début est brutal, marqué par un état fébrile et un point de côté qui n'ont cependant rien de spécifique.

Les radiographies, surtout les clichés de profil, permettent d'évoquer le diagnostic :

Il s'agit en règle générale d'un épanchement interlobaire droit qui peut être riche en éosinophiles, et d'allure isolée sans signes d'atteinte parenchymateuse.

L'évolution est bénigne; la résorption spontanée se fait en 10 à 30 jours sans séquelles.

3°) Les réactions pleurales d'accompagnement

Sont relativement fréquentes et muettes cliniquement. Les clichés thoraciques montrent le comblement d'un sinus costo-diaphragmatique, l'épaississement d'une scissure interlobaire, associés aux images de la pneumopathie causale.

Très souvent, elles sont bilatérales, et ne justifient pas une ponction. Elles s'accompagnent fréquemment d'une élévation très franche de la VS.

4°) Épanchements pleuraux pouvant s'associer à une péricardite

L'origine virale de ces syndromes exceptionnels de pleuro-péricardite, dans lesquels l'épanchement pleural est généralement bilatéral, a été soupçonnée depuis longtemps.

On a pu démontrer la nature virale, dans quelques cas, et notamment dans la grippe à myxovirus influenzae A (130)

Le tableau clinique peut être inquiétant, avec dyspnée importante, cyanose, fièvre élevée et prolongée.

La péricardite est sèche ou provoque un épanchement modéré; elle est souvent masquée par la pleurésie.

L'Evolution se fait vers la guérison progressive, sans séquelles, en 4 à 6 semaines.

B.- DIAGNOSTIC

Le diagnostic des pleurésies de la grande cavité repose sur les caractères du liquide pleural : son aspect, ses critères chimiques, l'isolement éventuel d'un germe.

1) Diagnostic différentiel

Il se pose essentiellement avec :

- la pleurésie tuberculeuse qui reste la plus courante chez l'enfant, et doit être recherchée systématiquement par le clinicien, d'autant que, comme nous le verrons par une illustration clinique, elle peut être retrouvée à l'occasion d'une infection virale intercurrente. (observation N°5)
- les surinfections bactériennes pleurales atténuées par les antibiotiques

2) Diagnostic étiologique

Les investigations étiologiques virales ne doivent pas être entreprises, comme nous l'avons dit, sans avoir évoqué le diagnostic de pleurésie tuberculeuse.

En effet, on ne doit pas perdre de vue que les pleurésies virales de la grande cavité restent rares chez l'adulte et exceptionnelles chez l'enfant (93)

a) les pleurésies d'origine grippale

Signalées en 1918, elles ont été bien étudiées lors de l'épidémie de 1957. La réaction pleurale est fréquente au cours de la pneumopathie grippale (10 à 20% des cas).

L'origine grippale de pleurésies interlobaires, d'épanchements hémorragiques ou de pleurésies à éosinophiles a pu être prouvée dans quelques cas.

b) Les pleurésies au cours d'infections à adénovirus

Elles sont, avec les pleurésies d'origine grippale, les plus fréquentes. L'examen radiologique de 44 cas de broncho-pneumopathies à adénovirus a montré une réaction pleurale dans 7 cas.

Cette réaction pleurale est particulièrement nette dans les cas graves et mortels.

Au cours de l'épidémie à adénovirus survenue en CHINE, l'autopsie a montré un épanchement liquidien dans 1/3 des cas soumis à l'autopsie.

c) Au cours des infections à Coxsackie

On peut rencontrer un tableau de pleurodynie, caractérisé par son début brusque avec des douleurs thoraciques paroxystiques.

Dans 25% des cas, ce début est précédé par une période prodromique de 1 à 10 jours, avec céphalée, anorexie, malaise général, myalgies.

La douleur thoracique est accentuée par les mouvements respiratoires et la toux qui est déclenchée par la mobilisation.

Dans la moitié des cas, cette douleur thoracique, parfois très violente et transfixiante, s'accocie à des douleurs abdominales et à des vomissements, source d'erreurs de diagnostic. (pouvant orienter vers une affection chirurgicale ou une coronarite).

La fièvre atteint parfois 40° C.

A l'examen, on découvre un frottement pleural (1/4 des cas). Les radiographies thoraciques sont normales dans 75% des cas.

L'évolution est favorable :

La fièvre tombe en quelques jours (3 jours en moyenne); le syndrome douloureux régresse, et la guérison s'effectue sans séquelles.

d) Au cours d'une infection à cytomégalo-virus

Il est très rare de rencontrer une atteinte pleurale; cependant un cas de pleurésie franche a été décrit au cours de cette affection.

e) Enfin, la pleurésie peut faire partie du tableau de la pneumonie atypique primitive, dans laquelle pour certains on peut la retrouver dans un pourcentage notable de cas (9,7% pour VAN RAVENSWAY)

Nous ferons abstraction des pleurésies associées aux oreillons ou au poumon varicelleux qui ne font pas partie des viroses respiratoires proprement dites, comme nous l'avons déjà dit.

La nature virale d'une pleurésie sera soupçonnée s'il existe des signes patents d'infection virale sous-jacente, diagnostiquée par les examens biologiques habituels, après avoir éliminé une atteinte tuberculeuse. Le virus peut, dans quelques cas, être isolé; sa mise en évidence fait intervenir les méthodes spécifiques de culture.

3.-/ LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE/

Nous pouvons dire que les examens biologiques constituent la clé de voute du diagnostic, en permettant d'identifier la virus responsable de la maladie en cours .

Il est des cas cependant, en particulier au cours des pneumopathies, où, sans avoir pu identifier encore un virus, on est en droit de soupçonner la nature virale de l'affection :

- soit que l'hémogramme montre une leucopénie avec granulopénie, ou tout au moins l'absence de polymucléose (sauf en cas de surinfection).

- soit que les tests sérologiques non spécifiques soient positifs :

a) Réactions de la syphilis, dont la positivité est attribuée à l'augmentation des α_2 et des γ globulines; ces perturbations apparaissent généralement pendant la 2^e semaine et persistent jusqu'au terme de la convalescence; elles comportent un BW positif; le test de Nelson est toujours négatif.

b) Présence d'agglutinines froides : elles s'observent dans 50 à 80% des cas, apparaissent à la fin de la première semaine et peuvent persister plusieurs mois à un taux anormal (un taux supérieur à 1/6. étant considéré comme pathologique, de même que l'augmentation du taux à 10 jours

d'intervalle)

c) Autres agglutinations telles que celle du streptocoque MG, des hématies humaines modifiées par le vibron cholérique ou des globules rouges de poulet, toujours en présence du sérum du malade. Ces réactions sont toutefois peu courantes.

Mais ces examens, répétons le, ne peuvent qu'apporter des éléments de présomption et, seuls les examens biologiques spécifiques feront la preuve de l'infection virale.

Le protocole de prélèvement des échantillons et de mise en route des examens doit être parfaitement connu et respecté scrupuleusement.

1) Le prélèvement

Il doit être fait dès que possible après l'éclosion des premiers symptômes; de préférence dans les 4 premiers jours (100); en effet, le pourcentage des résultats positifs dépend de la précocité du prélèvement.

Les techniques varient selon qu'il s'agit d'un prélèvement nasal ou pharyngé :

a) Pour obtenir des sécrétions nasales :

- on injecte quelques ml d'eau salée stérile dans le nez, le malade respirant par la bouche, tête renversée.

La tête est ensuite ramenée en avant, permettant ainsi de recueillir le liquide dans une boîte de Petri placée sous le nez,

Cette méthode semble être celle qui donne les prélèvements les plus riches en virus(13)

Toutefois, chez les enfants, cette technique n'est pas pratique et on a recours à l'écouvillonnage. On trempe ensuite les écouvillons dans de l'eau physiologique stérile (1 ml) additionnée de 1000 U de pénicilline /ml et de 10mg/ ml de streptomycine (afin d'éliminer les particules bactériennes) et de protéines afin de stabiliser le virus (61)(106) On exprime l'écouvillon le plus possible dans le liquide, puis on jette l'écouvillon et on expédie le prélèvement.

b) Pour l'obtention des sécrétions pharyngées,

- on utilise également 2 techniques :

- Le gargarisme (pour les adultes) : il consiste à prendre 10ml d'eau physiologique stérile additionnée de 1000 U/ml de pénicilline et de 10mg/ml de streptomycine, et à faire gargariser le malade. On recueille alors le liquide dans un flacon à prélèvement.

- L'écouvillonnage pharyngé (chez les enfants et les nourrissons) suivant le même procédé que pour l'écouvillonnage nasal.

2) Le transport

Il doit se faire dans les plus brefs délais, en plaçant le prélèvement soit dans la neige carbonique, soit dans de la glace, en raison de la fragilité du virus.

Cependant, en ce qui concerne les prélèvements nasaux, il est important de les transporter à une température de 0° C environ, et de les transporter assez vite pour ne pas les congeler car s'ils contenaient un myxovirus, la congélation-décongélation le détruirait.

L'ansemencement devra donc être fait dans les 3 heures sur culture de tissu, faute de quoi une congélation à -20° C ou -70° C (suivant les virus) sera nécessaire pour la conservation (61)

3) L'isolement du virus

Il peut s'effectuer :

- soit par inoculation à des cultures cellulaires,
- soit par inoculation dans la cavité amniotique de l'oeuf embryonné,
- soit par inoculation à des animaux.

a) La cavité amniotique de l'oeuf embryonné est un milieu aisé, peu encombrant et bon marché pour l'isolement des virus, en particulier pour les Myxovirus influenzae, ainsi que pour l'isolement des Chlamydiae et des virus herpétiques.

b) Certains animaux se prêtent spécifiquement à l'isolement de tel ou tel virus: l'inoculation peut provoquer soit une lésion caractéristique, soit une maladie mortelle.

- Le souriceau nouveau-né est l'animal de choix pour l'isolement des Coxsackie; l'inoculation du prélèvement se fait par voie intracérébrale et détermine une paralysie flasque en cas de présence de Coxsackie A, et une paralysie spasmodique en cas d'infection par le Coxsackie B.

Cet animal est également sensible au virus herpétique et développe une encéphalite par inoculation intracérébrale ou instillation nasale.

- L'inoculation du virus herpétique dans la cornée du lapin provoque une kératite en 24 heures, puis une encéphalite.

- L'inoculation intranasale de prélèvements contenant du myxovirus influenzae entraîne l'apparition d'une grippe typique chez le furet.

c) Les cultures cellulaires peuvent être :

- *- Soit des cellules de rein de singe, milieu de choix pour l'isolement des Myxovirus para-influenzae et des Echovirus
- *- Soit des cellules épithéliales en lignée continue (Héla, KB) bon milieu d'isolement pour le virus respiratoire syncytial, le Myxovirus para-influenzae type 3, les adénovirus, les herpès virus.
- *- D'autres milieux, moins courants, sont utilisés : tels les fibroblastes de rein embryonnaire humain, sensibles aux rhinovirus.

A partir de ces cultures cellulaires, il est facile de déterminer un effet cytopathogène, qui conduit au diagnostic :

- ainsi, le virus herpétique produit, sur les cellules de rein de singe ou les cellules en lignée continue, un effet cytopathogène caractérisé par la formation d'inclusions intranucléaires (du fait de la multiplication intranucléaire de ce virus); ces inclusions, dites de type A de Howdry, sont primitivement Feulgen + , puis deviennent Feulgen - en même temps que la chromatine est refoulée à la périphérie; en même temps, on assiste à la formation de cellules géantes, avec un noyau élargi et réfringent.
 - les Réovirus produisent en culture des inclusions cytoplasmiques d'abord diffuses, en maille, puis confluant en mottes; les cellules deviennent rabougries et se décollent de la paroi de verre; après coloration spécifique par le Giemsa, on note une volumineuse inclusion éosinophile intracytoplasmique.
 - le VRS provoque l'apparition de syncytiums caractéristiques, très étendus, et d'inclusions cytoplasmiques éosinophiles; cet effet cytopathogène est assez voisin de celui du myxovirus para-influenzae type II.
 - L'Adénovirus produit des inclusions nucléaires basophiles entourées d'un halo qui contiennent les particules virales elles-mêmes.
- Lorsque le virus ne produit aucun effet cytopathogène vraiment caractéristique, comme c'est le cas pour les Myxovirus influenzae, il faut recourir à d'autres méthodes d'identification, en réalité les plus employées :

- *- Réaction de neutralisation du virus à l'aide de sérums spécifiques dont le principe est d'empêcher l'effet cytopathogène ou l'apparition de la maladie chez l'animal inoculé.
 - *- Réaction d'hémagglutination et d'inhibition de l'hémagglutination basée sur la propriété qu'ont certains virus de se fixer sur des récepteurs situés à la périphérie de divers globules rouges : il apparaît alors une agglutination des hématies (réaction de Hirst); si, avant d'ajouter les globules rouges on met en contact virus hémagglutinant et anti sérum spécifique, les sites antigéniques du virus responsables de l'agglutination sont masqués par les anticorps, et ceux-ci empêchent l'hémagglutination ultérieure.
- C'est le cas des Myxovirus influenzae reconnus tout d'abord après inoculation du liquide de prélèvement dans la cavité amniotique de l'oeuf embryonné : après 3 jours à 35°, le virus est mis en évidence par la recherche du pouvoir hémagglutinant sur les hématies du poulet; puis le type est déterminé par la réaction d'inhibition spécifique à l'aide d'immunsérums spécifiques.

Cette réaction est également utilisée pour préciser le sérotype des adénovirus : dans un premier temps, on détermine les propriétés hémagglutinantes du virus, puis on en précise le type par l'inhibition de l'hémagglutination (par un immunosérum spécifique) (112)

Cette technique, mise au point par Rosen, permet de faire un tri parmi les types en les rangeant en sous-groupes, suivant qu'ils agglutinent les hématies de singe ou de rat, ou les deux.

*- Réaction d'hémadsorption, et d'inhibition de l'hémadsorption.

Le phénomène d'hémadsorption, observé pour la première fois par Vogel et Shelokow en 1957 (137), implique, comme l'hémagglutination, un lien entre le matériel de revêtement viral et les récepteurs mucoprotéiques des hématies : on observe la fixation des globules rouges à la couche cellulaire, en nappe ou en foyer, le matériel spécifique viral se trouvant à la surface cellulaire.

L'infection cellulaire par les Myxovirus para-influenzae est rapidement mise en évidence par cette méthode, et sa spécificité est affirmée par l'inhibition de l'hémadsorption par un immunosérum spécifique.

*- Réaction de fixation du complément; à l'aide d'un immunosérum spécifique, le liquide de culture infectée étant utilisé comme antigène.

Ces méthodes ont donc pour but de mettre en évidence une particule antigénique inconnue à partir d'un matériel de prélèvement, en la mettant ensuite en présence d'un immunosérum spécifique.

4) Les réactions sérologiques

Ces réactions, dites sérologiques, font, par contre, appel à des anticorps sériques spécifiques inconnus qu'on met en présence d'un antigène viral connu :

a) anticorps fixant le complément

Cette réaction est :

*- soit spécifique de groupe pour certains virus, c'est à dire commune à tous les types de ce virus : c'est le cas des Adénovirus, des Rhinovirus, des Myagawanella, des Coxsackie A.

*- soit spécifique de type : c'est le cas des virus Coxsackie B, des Echovirus, des Myxovirus influenzae.

Cette réaction de fixation du complément consiste à noter l'existence éventuelle d'une réaction antigène-anticorps, grâce à un système hémolytique révélateur : s'il existe une réaction AG-AC, le complément rentre dans la réaction et il n'y a pas d'hémolyse des hématies en présence du système hémolytique.

Les anticorps mis en évidence par ce test apparaissent généralement tôt dans l'organisme, 4 à 6 jours après le début de la maladie, et disparaissent

rapidement en 4 à 5 semaines, comme au cours des infections à myxovirus influenzae ou para-influenzae.

Mais il arrive que ces anticorps ne soient élaborés que beaucoup plus tard, 4 à 6 semaines après le début de la maladie; c'est le cas des infections à herpès-virus.

Quoiqu'il en soit, il est indispensable d'effectuer 2 prélèvements de sang à 10 - 15 jours d'intervalle, en faisant le premier le plus tôt possible. Une variation du simple au quadruple du taux des anticorps doit être constatée au cours d'une infection récente.

Toutefois, si l'on n'a pu obtenir un premier échantillon précoce, on peut considérer comme significatif un taux de 1/32 pour les virus grippaux et les Myagawanella, 1/64 pour les Adénovirus.

Encore faut-il être prudent dans l'interprétation des résultats, car, pour les adénovirus, par exemple, les anticorps, apparus tôt, se maintiennent à un taux élevé pendant plusieurs mois; si l'on n'a pas noté une ascension du taux de ces anticorps, il serait donc hâtif de conclure à la responsabilité d'un adénovirus dans une infection récente.

b) anticorps neutralisants

Au cours de la réaction de neutralisation, dans un 1er temps, on met en présence une dose fixe de virus et des dilutions successives du sérum sous le même volume; dans un 2^e temps, au bout d'une heure, le contenu des tubes est porté dans une série de tubes contenant, par exemple, des cellules de rein de singe. Les anticorps neutralisent l'effet cytopathogène du virus lorsqu'ils sont à un taux suffisant.

On utilise cette réaction pour parvenir au diagnostic d'infection à rhinovirus (63) (106), réovirus, Coxsackies, Echovirus.

c) anticorps inhibant l'hémagglutination

Cette réaction, comme nous l'avons dit, se pratique en deux temps, et repose sur la propriété que possèdent certains virus d'agglutiner les hématies. La présence d'anticorps inhibant l'agglutination dans le sérum neutralise cet effet.

Cette réaction est intéressante pour détecter les infections à Coxsackies B et A21, à réovirus (spécifique de type) (114) et surtout à myxovirus influenzae (réaction de Hirst (67) permettant d'identifier le sous-type) et parainfluenzae.

- Une variante de cette réaction est la réaction d'inhibition de l'hémaggrégation, utilisée pour le diagnostic des infections à rhinovirus qui ont la propriété d'agréger les hématies sans les agglutiner. Mais cette technique est délicate et d'un usage peu courant.
- La réaction d'inhibition de l'hémadsorption, dont nous avons déjà parlé, permet d'identifier les types de myxovirus para-influenzae.

Quels que soient les anticorps détectés, plusieurs cas peuvent se présenter

- 1) On ne trouve pas d'anticorps dans le sérum précoce, et on en détecte dans le sérum tardif; on peut conclure à la nature virale de l'infection, à condition que le titre soit suffisant.

Il faudra toujours avoir soin d'engager dans la même réaction les 2 sérums de façon à les expertiser en présence des mêmes réactifs.

- 2) On trouve des anticorps dans le 1er sérum à des titres bas, mais ce 1er prélèvement a été fait assez tard.

On ne pourra alors admettre que le virus est en cause dans la déterminisme de l'infection que si l'on trouve dans le 2è sérum un titre au moins 4 fois supérieur, les deux sérums étant engagés le même jour dans la même réaction.

Si cette augmentation n'est pas notée, un 3è prélèvement encore ^{plus} tardif (30è - 60è jour) doit être fait.

- 3) L'interprétation d'une diminution du titre des anticorps au cours d'une infection quand on dispose de 2 sérums tardifs prélevés à 15 jours d'intervalle est plus délicate : une diminution nette (c'est à dire plus de 4 fois) pourra être interprétée comme traduisant l'évolution récente d'une infection.

Un 3è prélèvement confirmera l'interprétation, si le taux a encore diminué.

- 4) Le clinicien n'a fait qu'un seul prélèvement vers le 10è - 15è jour et ne peut en faire d'autre (malade sorti du CHU par exemple) : on peut tout de même utiliser les données de la réaction en vue d'établir un diagnostic rapproché en exigeant les titres que nous avons donnés ci-dessus ($1/32$ pour les infections grippales, $1/64$ pour les Adénovirus) à condition bien sûr que les données cliniques et épidémiologiques soient compatibles avec cette interprétation.

Enfin il existe d'autres méthodes, moins courantes, spécifiques de certains germes :

- a) La réaction d'agglutination est une méthode sensible, facile et spécifique, basée sur l'agglutination de *Rickettsia Burnetti* avec les anticorps sériques :

Ces anticorps paraissent dans le sang à la fin de la 1è semaine chez 50% des malades et disparaissent au bout de 2 mois. Un taux d'agglutination supérieur ou égal à $1/20$ est considéré comme valable, par certains auteurs. En FRANCE, on utilise presque toujours la technique de micro-agglutination de GIROUD (56) que COUDERT considère positive à partir de $1/60$.

- b) La méthode des anticorps marqués à la fluoresceine est une réaction immunochimique qui consiste à mettre en évidence le complexe AG - AC en marquant l'anticorps avec un produit fluorescent et en l'examinant au microscope optique en lumière UV. On peut ainsi rechercher les anticorps éventuels dans un sérum de malade; cette technique peut s'appliquer à tous les virus.

Tous ces examens biologiques, aussi complexes qu'ils puissent paraître, sont d'un intérêt capital pour :

- affirmer la nature viral d'une maladie respiratoire
- déterminer son étiologie.

Le tableau figurant à la page suivante donne une vue d'ensemble des tests biologiques en fonction de chaque virus

	I S C L E M E N T							REACTIONS SEROLOGIQUES			EXAMENS SPECIAUX
	Effet cytopathogène	Réaction de mise en évidence	animal sensible	oeuf embryonné	cultures cellulaires			inhibition de l'héماغgl.	Fixation du Complément	Neutrolisation	
					autres	cellules	rein de singe				
MYXOVIRUS INFLUENZAE		Hémads héماغgl.		****				*****			
MYXOVIRUS PARA INFLUENZAE		hémads		****				*****			
VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL	syncytiums incl. cytopl eosino	Fix. du Compl. AC. Fluor.					****				
PICORNAVIRUS	COXS	décoll. des cell. incl. cytoeosi	souriceau n. ne				****				
	ECHO										
	RHINO					fibrobl rein embr	****				
	REO	incl. eosino intra-cytopl perinuc					****	***			
ADENOVIRUS	incl. nucl. baso.	hémagggl				****					
VIRUS HERPETIQUES	incl. intrancucl form. géante		souriceau	****		****	****				
MYCOPLASMES						milieu spécial diphasique					Tehnique d'immuno-fluorescence
YAGAWANELLA				***							réaction de FREI (ornithose)
RICKETTSIA				..							réaction d'agglutination

hemaggl= hémagglutination, hemads = hémadsorption, fix.du compl.=fixation du complément,
AC.fluor= anticorps fluorescents, incl=inclusion, cytopl=cytoplasmique,
decoll.des cell=décollement des cellules,eosino=eosinophile, baso=basophile.

4.- RÔLE DES DIFFÉRENTS VIRUS DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES

Fréquence globale des viroses respiratoires

Comme nous l'avons dit au début de notre propos, les virus tiennent une place primordiale dans les infections respiratoires.

En raison des thérapeutiques ^{spécifiques} les bactéries n'occupent plus qu'une part modeste, que les études de BEEM ont contribué à réduire.

A BETHESDA, sur 7 ans de recherches, portant sur 7938 enfants atteints d'infection respiratoire, CHANOCK rapporte qu'un virus fut isolé dans 44% des cas, contre 8,2% chez les témoins. Une ascension significative des anticorps a été retrouvée chez 41,7% des malades et 13,3% des cas dans le groupe témoin.

Les enquêtes menées dans la population urbaine et rurale ont montré que les infections respiratoires aiguës tiennent la première place parmi les causes de morbidité : elles représentent 30 à 35% de toutes les consultations.

Rôle respectif des différents virus

La responsabilité de tel ou tel virus dans un tableau clinique déterminé varie suivant les techniques virologiques utilisées, le mode d'enquête envisagé (prospective ou rétrospective), le mode de sélection des sujets étudiés (malades hospitalisés, malades atteints d'un syndrome clinique bien défini).

Elle varie également en fonction du lieu, de l'année et de la saison de l'enquête, le rôle de ces facteurs apparaissant très nettement dans les infections grippales; enfin, comme nous l'avons vu, l'âge est important, puisque les infections respiratoires se traduisent par des signes cliniques très marqués chez le jeune enfant.

L'utilisation simultanée des méthodes d'isolement du virus et des méthodes sérologiques, que nous avons étudiées, permet de faire la preuve d'une étiologie virale dans un nombre optimum de cas.

En se basant sur les études de plusieurs auteurs concernant la part respective de chaque virus, on a pu établir un pourcentage de responsabilité:

- Les myxovirus influenzae

ont un rôle modeste en pédiatrie : moins de 0,5% des infections respiratoires (CHANOCK) mais ils peuvent tenir le 1er rang en cas d'épidémie (BANATVALA : 28,7%)

- Les myxovirus parainfluenzae

sont en cause dans 4 à 18% des infections respiratoires, suivant les auteurs, avec un tropisme particulier par l'enfant.

- Le virus respiratoire syncytial

occupe une place considérable en pédiatrie où, pour CHANOCK, il tient la 1ère place, avec 29,6% des infections.

- Les adénovirus

tiennent une place plus modeste : entre 2,1 à 5,5%, de l'avis de tous les auteurs.

- Les entérovirus

ont une importance tout à fait minime, sauf dans les enquêtes où on s'est attaché à l'étude du rhume commun (Medical Research Council)

- Les virus herpétiques

ont un retentissement nul sur les voies aériennes inférieures, et faibles (1,5%) sur les voies aériennes supérieures.

- Les Réovirus

ont un rôle négligeable, sauf pour WULF qui les incrimine dans 4% des cas chez l'enfant.

- Le Mycoplasma pneumoniae

est incriminé dans 4,6% des infections (BANATVALA) respiratoires, mais semble impliqué dans 20 à 50% des pneumopathies, suivant les auteurs.

Enfin pour tous les auteurs, le pourcentage des infections virales mixtes va de 1 à 5%; quant au nombre des infections à virus non identifiés, il ne dépasse pas 1% des cas, et dépend généralement des moyens techniques mis en oeuvre.

Il est bien certain qu'il est très difficile de porter le diagnostic d'une infection virale déterminée, en s'appuyant uniquement sur des bases cliniques et en dehors de la notion d'une épidémie. Encore l'argument épidémiologique n'est-il pas toujours suffisant, la maladie pouvant dépendre de plusieurs agents.

La multiplicité des virus qui peuvent être en cause dans un même tableau clinique et leur importance respective ont fait l'objet de nombreuses enquêtes, comme l'illustrent les tableaux III, IV, V et VI.

TABEAU III

RESULTAT des PRELEVEMENTS pour RECHERCHE de VIRUS et de STREPTOCOQUE
HEMOLYTIQUE suivant le TABLEAU CLINIQUE chez 1888 sujets de tous âges
(rapport du comité de recherche médicale sur les infections respiratoires
aigües virales)

Diagnostic	Total des sujets étudiés	Myxovirus influenzae	Myxovirus Para-influenzae	V R S	Adénovirus	Herpès Virus	Entéro Virus	Rhino - Virus	Non identifiés	Streptocoque Hémolytique	P O S I T I F S	
											Nombre absolu	Pourcentage
rhinorrhée simple	437	1	15	8	8	6	13	28	4	11	94	21
rhinorrhée fébrile	341	8	13	6	26	1	14	20	2	7	97	28
Grippe "	144	23	2	1	3	1	5	4	2	4	45	31
angine de gorge	376	1	4	1	31	7	32	8	2	90	176	47
laryngite												
laryngo trachéo	127	2	11	3	4	1	3	6	1	6	37	29
trachéite, faux croup												
bronchiolite	46	0	1	10	1	0	4	3	0	0	19	41
bronchite	179	0	7	8	8	2	8	4	2	3	42	23
otite moyenne	103	0	4	12	2	5	4	2	0	2	31	30
rhinopathie												
rhinite	42	0	1	1	0	1	3	0	1	1	8	19
autres sympômes	93	0	3	0	3	5	7	3	1	4	26	28
O T A L :.....	1888	35	61	50	86	29	93	78	15	128	575 (virus= 447)	30 (virus = 24 %)

TABLEAU IV

NOMBRE et TYPES d'AGENTS PATHOGENES ISOLÉS CHEZ des ENFANTS
 ATTEINTS d'INFECTION des VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES
 (Pediatric Practice, Chapel Hill, 1963-69).-

Type ou agent	Nombre d'isollements par diagnostic				Total
	Croup:	Trachéo :	Bronchiolites:	Pneumonie	
	bronchites:				
Virus respiratoire syncytial	31	43	75	65	214
Para-infl.virus type 1	107	10	24	26	167
Para-infl.virus type 3	43	44	43	25	155
Mycopl.pneumonias	7	22	24	52	105
Para-infl. virus type 2	19	2	4	4	29
Influenzas virus A2 (Hong Kong)	11	8	4	1	24
Influenzas B virus	6	21	5	9	41
Adeno-virus	4	15	15	16	50
Rhino-virus	3	7	15	5	30
Enteo-virus	6	7	6	15	34
Autres (Herpès virus)	1	7	3	9	20
Total des isollements	238	186	218	227	869
Total des maladies étudiées	502	899	855	859	3115
Pourcentage positif	47,2	20,7	25,1	26,2	27,7

TABLEAU V

VIRUS ET MYCOPLASMES RESPONSABLES
DE MALADIE RESPIRATOIRE CHEZ LES
ENFANTS ET LES NOURRISSONS.

(d'après Chanock et Parrott)

Groupe	Types sérologiques		Importance relative des symptômes				
	Nombre total	Nombre de cas avec maladie respiratoire	Bronchiolite	Pneumopathie	Faux Croup	Bronchite	Maladie des voies respiratoires supérieures
Ortho-virus Influenzae	3	2 (A et B)	+	+	+	+	++
Para-Influenzae	4	4 (1,2,3 et 4)	++	++	+++	+++	+++
R S	1	1	++++	++++	++	+++	+++
Ortho-virus	31	8 (1,2,3, 4,5,7,14 et 21)	++	+++	+	+++	+++
RNA-virus Hackie A	23	6 (2,4,5, 6,8,10)					++
Hackie B	6	3 (2,3,5)					++
Ortho-virus	60+	60 + (?)	++	++		++	++
Mycoplasma	8	1 (M-pneumoniae)	+	++		++	

TABLEAU RECAPITULATIF DES SYNDROMES
RESPIRATOIRES ET ROLE RESPECTIF DES DIFFERENTS
VIRUS DANS LEUR GENESE

TABLEAU VI

de et maladies
iratoires aigües
o-grippales.

G R I P P E			Adéno-Virus	Coxs.	Echo
A	B	C	3,4,7,14,21	Coxs A Coxs B	Ech. 11, 20

ngites et
alites fébriles

Streptocoque hémolytique	Adeno 3,4,7,11,21	infl. A - B	Cox. Echo Rhin.
-----------------------------	----------------------	----------------	-----------------------

Rhino-Virus (incl. Echo 28)	Adeno Grippe	Coxs Echo V.R.S.	Para infl.	Inconnu
--------------------------------	-----------------	------------------------	---------------	---------

-croup
go-trachéo-
hite suffocante
es enfants)

Para-influenzae 1,2,3,4	Echo	Grippe
-------------------------	------	--------

ites aigües de
ant

Rhino-Virus (incl. Echo 28)	RS	Para infl.	PPLO Eaton	Grippe
--------------------------------	----	---------------	---------------	--------

iolites
es du nourrisson

RS	Para infl.	Grippe AB	PPLO Eaton
----	---------------	--------------	---------------

opathies

Surinfection bactérienne	PPLO Eaton	Grippe AB	Adeno	Para infl.
-----------------------------	---------------	--------------	-------	---------------

onie atypique

Mycoplasma Eaton	Pneumonie PPLO	Adeno	Psittacose	Q
---------------------	-------------------	-------	------------	---

5.-ETUDE DE QUELQUES OBSERVATIONS RECUEILLIES SUR LES

VIROSES RESPIRATOIRES

Observation N°1 :

NOT....Stéphane, 4 ans, entre le 4.12.73 à l'hôpital de GRANVILLE pour :
fièvre prolongée avec clochers à 40° - Angine + Toux.

L'affection avait débuté le 1.12.73 par une fièvre modérée, de la toux,
une angine et des arthralgies.

- Le 3.12.73, l'existence d'une fièvre à 40°5 et d'un syndrome méningé
avait motivé la prescription, par le médecin traitant, l'Ampicilline.

- Le 4.12.73, après une légère amélioration, la température remonte
à 41°.

L'enfant est hospitalisé.

A ce moment on note :

- une photophobie, une légère raideur de la nuque, une deshydratation,
une toux sans dyspnée ni matité, avec, à l'auscultation, une simple
diminution du murmure vésiculaire au sommet gauche.

L'examen O.R.L. montre une gorge rouge, avec des adénopathies cervicales.

On note une inflammation du coude gauche, sans limitation des mouvements.

- Le 5.12.73, l'enfant n'est plus fébrile, mais cette apyrexie est de
courte durée car, le soir, on note un nouveau clocher fébrile, avec
raideur de la nuque, photophobie, signe de Brudzinski. La PL est normale.

- Le 6.12.73, le malade subit une paracentèse bilatérale sur des
tympans congestifs.

- Le 7.12.73, apparaît un nouveau clocher fébrile à 41° avec signes né-
ringés.

L'hémogramme montre 18600 globules blancs dont 82% de polynucléaires
neutrophiles ; la VS est à 22 à la 1ère heure.

Le sérodiagnostic de Wright et le sérodiagnostic de Widal et Félix
sont négatifs.

Le cliché pulmonaire révèle une image de condensation biliaire droite.

- Le 9.12.73, l'enfant est transféré à l'hôpital de CAEN.

Le soir même, il fait une poussée fébrile à 40°. L'Ampicilline est
arrêtée.

- Le 10.12.73, apparaît une éruption morbilliforme sur les joues,
le tronc, les fesses et les membres.

On invoque une allergie à la Pénicilline.

Le 11.12.73, apparaît une éruption scarlatiniforme généralisée, qui
disparaît le lendemain

Au total, on recense à plusieurs diagnostics :

- Tuberculose : à l'encontre de ce diagnostic, la cuti négative.
- Maladie de Still : mais la VS est alors peu accélérée.
- Mononucléose infectieuse.
- Suppuration profonde.
- Septicopychémie : mais l'état général est conservé.
- Salmonellose : mais il n'y a pas de signes digestifs.
- Enfin, affection virale : la sérologie du 10/12/73 est positive au 1/32 vis à vis de l'adénovirus, et au 1/128 vis à vis du mycoplasma pneumoniae.
- Dans la nuit du 11 au 12 Décembre : nouveau clocher thermique pouvant plaider en faveur d'une maladie de Still à début bruyant en raison de l'accélération de la VS (80 à la 1ère heure), des arthralgies diffuses; on met alors l'enfant sous Cortancyl + Chloraminophène.
- Le 15 Décembre : apparition sur le thorax d'éléments cutanés, maculeux, rosés, bordés d'un liseré plus foncé.
- Les examens complémentaires fournissent les résultats suivants : 6500 leucocytes dont 86 % de polynucléaires neutrophiles le 21/12/73. Hémoculture négative le 8/12/73; les hémocultures faites les jours suivants n'ont pas poussé non plus.

ASLO du 12/12/73 : 100 UAS.

VS du 10/12/73 : 80-118.

Le sérodiagnostic apporte des renseignements précieux :

Le prélèvement N° 1 du 10/12/73 est positif au 1/32 avec l'adénovirus.

Le prélèvement N° 2 du 22/12/73 est positif au 1/256 avec le même antigène.

Les deux prélèvements révèlent en outre un taux positif au 1/128 vis à vis du mycoplasma pneumoniae.

Le prélèvement de gorge du 11/12/73 a permis d'isoler sur cellules KB un adénovirus : le même virus a été retrouvé dans un prélèvement de selles.

En conclusion, il est indéniable qu'une infection virale à Adénovirus s'est manifestée, dont l'exanthème représentait sans doute une localisation. Mais les symptômes observés tout au long de cette maladie étaient-ils réellement d'origine virale, ou s'agissait-il de l'association d'une infection virale à une autre maladie ?

Observation N° 2

MAR.... Corinne, 2 ans, hospitalisée le 11/ 2/72 pour fièvre, diarrhée + Vomissements, dyspnée.

A l'entrée, on note une polypnée avec battement des ailes du nez et tirage intercostal.

L'auscultation révèle la présence de râles sibilants dans les deux champs pulmonaires.

Le teint de l'enfant est gris et cyanosé. La polypnée s'accompagne d'un tirage sus-sternal, avec dyspnée expiratoire et inspiratoire.

En scopie, on note un aspect d'emphysème aigu; il n'y a pas de foyer ni de cardionégalie.

Ce tableau évoque le diagnostic de bronchoalvéolite, et fait entreprendre un traitement comportant : Soludécadron *

Bristopen*

Lasilix*

Le 14. 2.72, la dyspnée a régressé.

Par contre, des râles sous crépitants sont entendus à gauche, et des râles bronchiques dans les deux champs.

Le 18 Février, l'auscultation est redevenue normale, et l'enfant sort du service le 22.

Les examens complémentaires effectués durant les dix jours d'hospitalisation montraient :

-7800 globules blancs (dont 78% de polynucléaires)

Divers prélèvements furent effectués :

- Le prélèvement de gorge permit d'isoler, sur cellules en lignée continue (KB) un virus dont l'effet cytopathogène était de type syncytial, (Myxovirus Para-influenzae II ou VRS).
- Le sérodiagnostic montra une ascension des anticorps fixant le complément avec l'antigène VRS :

1/8 le 12.2.72

1/32 le 22.2.72.

Compte tenu du prélèvement pharyngé et du sérodiagnostic, il semble donc que cette bronchoalvéolite ait été provoquée par un Virus Respiratoire Syncytial.

Observation N°3

PA....Eugène, malade de 74 ans, ayant des antécédents d'asthme cardiaque, adressé dans le service de pneumologie le 30.12.72 pour suspicion de pneumopathie, marquée par :

- toux + expectoration muqueuse
- frissons + fièvre à 39°
- douleur rétrosternale
- dyspnée depuis une huitaine de jours.

A l'examen on note :

- une tachyarythmie par fibrillation auriculaire.
- une augmentation des vibrations vocales aux deux bases
- une matité de la base gauche
- des râles sous-crépitaux aux 2 bases, et un foyer de râles ronflants et sous crépitants à gauche.

Le cliché pulmonaire montre :

- un coeur augmenté de volume
- une opacité de la base gauche
- des opacités non systématisées à droite.

Les examens biologiques complémentaires permettent d'éliminer certains diagnostics :

- la cuti négative écarte la tuberculose
- la NFS, montrant 7400 globules blancs n'est pas en faveur d'une origine bactérienne, bien que la VS soit accélérée (108-113).
- les sérodiagnostics :

sporothose	)	
mycoplasma	)	
adénovirus	)	sont négatifs
Rickettsia	)	

Par contre, l'hénadsorption par les cellules infectées de rein de singe permet de conclure à la présence d'un myxovirus influenzae A, diagnostic confirmé par la sérologie (réaction de Hirst positive)

Observation N°4

LO....Albert, malade de 51 ans, qui entre le 12.1.73 au CHU de CAEN pour opacité basale gauche, découverte à la Médecine du Travail 1 mois auparavant, au cours d'un cliché systématique.

A son admission, le malade est en bon état général, et ne présente aucun signe clinique.

La recherche de BK au tubage gastrique est négative.

L'intradermo réaction à la tuberculine est cependant positive * + +

L'hémogramme est normal, avec 6.400 globules blancs (65% de polyneutro)

La VS est accélérée : 51 - 100

La réaction de Casoni (recherche d'une hydatidose) est négative.

La bronchoscopie est normale

La scintigraphie pulmonaire, faite le 16.1.73, montre une diminution de la vascularisation à gauche.

L'épreuve fonctionnelle respiratoire montre une légère insuffisance respiratoire de type obstructif.

Le 22.1.73, apparaissent :

- un foyer de râles sous-crépitaux à la base gauche
- une fièvre à 39°6
- un catarrhe oculo-nasal
- des céphalées

Le 23.1.73, la température est redescendue à 38°6.

On note une toux ramenant une expectoration purulente

- Le 24.1.73 , le malade présente toujours un léger train fébrile : 37°8, avec toux et expectoration purulente. L'Examen ORL est normal.

Un traitement par l'Hexacycline est entrepris.

Devant la persistance de ces signes, et l'existence d'une opacité basale gauche arrondie, bien limitée, une thoracotomie est effectuée : elle permet de découvrir une tuméfaction du lobe inférieur gauche à la périphérie de la pyramide basale.

En fait, la tuméfaction est sans rapport avec la bronche qui est simplement le siège d'une fibrose; les ganglions hilaires présentent des lésions d'antracose.

Une lobectomie inférieure gauche est pratiquée.

Les épreuves sérologiques spécifiques pratiquées à 15 jours d'intervalle, montrent une réaction positive pour un Myxovirus, à un taux de 1/16 sur les prélèvements (23.1.73 et 6.2.73)

En conclusion : découverte d'une image arrondie chez un malade jusque là bien portant. Signe de pneumopathie atypique apparus en cours d'hospitalisation.

La nature exacte de la tuméfaction n'a pas été déterminée, ni d'ailleurs l'authenticité d'une pneumopathie virale, puisqu'il n'y a pas d'ascension des anticorps spécifiques.

On peut penser qu'il s'agissait d'une pseudotumeur inflammatoire d'origine indéterminée, associée probablement en cours de séjour, à une infection virale.

Observation N°5

R0....Serge, Malade de 25 ans, admis le 18.4.73 pour pneumopathie trainante depuis 3 semaines.

L'affection avait débuté le 30.3.73, par une ascension thermique à 39°5, alors que depuis quelques jours, existait une fatigue.

Le 31.3.73, le malade présente des frissons; il n'y a ni toux ni expectoration.

Le médecin traitant lui administre de l'Ampicilline.

Malgré le traitement, la fièvre persiste, oscillante, entre le 5 et le 16 avril, alors qu'une radiographie pulmonaire pratiquée le 9 Avril montre :

- une opacité floue de la base gauche et une discrète infiltration sous-claviculaire droite.

A l'arrivée dans le service, le 18.4.73, devant l'existence d'une matité franche de la base gauche avec diminution des vibrations vocales et du murmure vésiculaire, une ponction exploratrice est pratiquée.

Elle ramène 20 cc de liquide citrin Rivalta +, contenant 50 g de protido, 72 unités d'amylase et 0,30 g de glucose.

La cuti-réaction est positive. +

La NF est normale, avec 3.200.000 globules rouges

6.800 leucocytes, dont 75% de PM.

Le BW est négatif.

Par contre, le laboratoire de virologie répond :

présence d'un virus respiratoire syncytial dans le liquide pleural, avec anticorps sériques anti-Rickettsia positifs au 1./1.280.

Ce résultat vient ^{donc} plaider en faveur de l'origine virale de la pneumopathie ; le taux d'anticorps anti-Rickettsia élevé dans le sérum, semble traduire simplement une réaction croisée.

Les anticorps fixant le complément avec le VRS sont positifs au 1/64 le 19.4.73 et 10.5.73.

Mais le tubage gastrique pratiqué le 24.4.73 revient positif en Juin.

Les tuberculostatiques sont immédiatement commencés : INH Ethambutol.

Au total, il s'agissait d'un homme jeune présentant des antécédents

familiaux de tuberculose, chez qui s'est déclarée une atteinte tuberculeuse, associée à une infection par un VRS, attestée par l'isolement et le sérodiagnostic.

STATISTIQUES PORTANT SUR LES PRÉLÈVEMENTS RECUEILLIS PAR
LE LABORATOIRE DE VIROLOGIE DU C.H.U. DE C.B.M. EN 1972 ET 1973

Le nombre total de prélèvements effectués sur deux années, sans préjuger des manifestations cliniques fut de 650.

Le nombre de prélèvements effectués à la lumière d'une symptomatologie respiratoire fut de 178.

Les méthodes de diagnostic comprenaient essentiellement :

- l'isolement du virus
- la mise en évidence d'anticorps sériques fixant le complément ou inhibant l'hémagglutination.

Sur les 178 syndrômes respiratoires soumis à l'exploration virologique, 22 trouvèrent une étiquette virale, soit un pourcentage de 12,4% en réunissant l'isolement du virus et l'ascension des anticorps sériques.

De plus, au cours d'infections diverses ne comportant pas de renseignements cliniques respiratoires initiaux, 15 virus furent isolés des prélèvements de gorge ou de selles chez des sujets qui, par la suite, présentèrent des symptômes respiratoires avec ascension des anticorps sériques.

La répartition des différents virus était la suivante :

- Myxovirus influenzae A = 11 soit 6,2% des infections respiratoires
- Myxovirus para-influenzae = 1 soit 0,6% du total
- VRS = 2 soit 1,2%
- Echo virus = 3 soit 1,7%
- Coxsackie A = 1 soit 0,6%
- Coxsackie B = 5 soit 2,7%
- Entérovirus = 6 soit 3,4%

Si nous tenons compte des 15 virus isolés secondairement, le pourcentage des résultats virologiques positifs au cours des syndrômes respiratoires est de 19,1%.

Ceci montre clairement l'importance des virus dans les infections respiratoires. Et il est probable que le pourcentage de résultats positifs serait bien supérieur si la collaboration entre le clinicien et le biologiste était plus étroite, et si les examens biologiques étaient entrepris d'une façon plus systématique.

B.- LA MICROMETHODE DE FIXATION DU COMPLEMENT :

Intérêt et utilisation en sérologie virale respiratoire

Nous avons vu que le diagnostic biologique, indispensable pour affirmer la nature virale d'une infection, faisait appel à deux sortes de techniques :

- La technique des cultures cellulaires, dans l'intention d'isoler le virus
- Les méthodes sérologiques, recherchant la présence d'anticorps spécifiques.

Il est certain que les précautions imposées par la fragilité des particules virales, lors du prélèvement, ainsi que la relative complexité des cultures cellulaires qui nécessitent, par ailleurs, une surveillance prolongée et vigilante limitent l'utilisation de la première technique.

Par contre, la simplicité relative des méthodes de sérodiagnostic favorise leur extension.

L'absence de parallélisme entre les différents syndrômes respiratoires d'allure virale et les nombreux agents qui peuvent en être responsables, nécessite, dans la mesure du possible, une recherche systématique vis à vis d'eux, ou tout au moins, une recherche portant sur plusieurs germes suspects, à la lumière des données cliniques.

Le nombre important d'antigènes à tester impose donc l'utilisation de quantités réduites de réactifs.

Partant de ce principe, plusieurs micro-techniques ont été décrites (87).

S'inspirant d'une micro-technique employée dans la recherche de l'antigène Australia et faisant appel à des quantités de réactifs 10 fois plus faibles (129), une microméthode de fixation du complément a été proposée en sérologie virale respiratoire.

Ce choix est intéressant, puisque, comme nous l'avons vu, la réaction de fixation du complément est d'un maniement aisé et fournit de bons renseignements.

1.- Technique :

La mise en évidence des anticorps spécifiques au cours des affections respiratoires virales ou para-virales (Mycoplasma, Bedsonia, Rickettsia) utilise une méthode de Kolmer avec fixation à froid.

Elle s'effectue en deux étapes successives :

- qualitative, pour le dépistage des réactions positives.
- quantitative, pour le titrage des anticorps spécifiques dépistés.

a) Dépistage des réactions positives : test qualitatif

Cette technique fait appel à des plaques TERASAKI, en utilisant sous le volume de 2 microlitres les divers réactifs.

Elles sont recouvertes de 6 millilitres d'huile de paraffine visqueuse et comportent 9 antigènes fixant le complément, répartis dans les cupules sous le volume de 2 microlitres, à l'aide d'une seringue de HAMILTON; les antigènes employés sont : les Myxovirus influenzae A et B

les Myxovirus parainfluenzae I, II et III

le virus RS

l'Adénovirus

le Mycoplasma pneumoniae

le Bordetella pertussis.

Chaque antigène est testé au préalable pour son activité anticomplémentaire. 2 unités antigéniques sont utilisées dans la réaction; elles sont déterminées par le classique titrage en échiquier (116).

Ces plaques, préparées à l'avance, sont conservées à - 25° C.

Chaque plaque permet d'étudier six sérums; ceux-ci sont dilués au 1/8 en tampon de MAYER - LEVINE et décomplémentés, puis répartis dans les 9 cupules contenant les antigènes, à raison de 2 microlitres.

Sous le même volume, on ajoute du complément de cobaye titrant 2 unités hémolytiques 100 pour 100 dans une réaction respectant les mêmes proportions, à savoir:

I volume de complément

II volumes de tampon

II volumes de système hémolytique

sous un volume 50 fois plus grand (c'est-à-dire 0,1 ml contre 0,002 ml).

Il importe que le titrage soit précis et que les dilutions du complément s'échelonnent en progression arithmétique de raison 2,5.

Après une nuit de fixation à + 4°, on dépose dans toutes les cupules, 4 microlitres de globules rouges de mouton à 2 %, sensibilisés par un volume égal de sérum hémolytique au 1/1000.

La lecture de la réaction s'effectue après une incubation de 30 mn à 37° C.

Une réaction positive se traduit par l'apparition d'un fin anneau de globules rouges.

b) Dosage des anticorps spécifiques : test quantitatif

Lorsque les réactions positives auront été dépistées, le titrage des anticorps spécifiques s'effectuera par la méthode utilisant le système Microtiter (116).

On refait la réaction vis à vis des antigènes intéressés, avec des dilutions de sérum en tampon de MAYER - LEVINE, sous le volume de 25 microlitres, de

deux en deux, du 1/8 au 1/256; ces réactions sont effectuées sur plaques Microviter à fond rond.

Les proportions des divers réactifs, la dilution du complément et le titre des antigènes sont les mêmes que dans le test qualitatif.

La fixation se fait à + 4° C; seul, le système hémolytique est dilué de moitié.

La réaction peut être lue après une incubation de 30 mn à 37° C et une centrifugation lente des plaques.

Pour ce test, on utilisera toujours des témoins sérums, antigènes et complément.

c) Résultats

Au cours d'affections respiratoires d'allure virale, 1 440 sérums ont été examinés par cette technique, pour les années 1972 et 1973.

Les tableaux I et II donnent une idée de l'imprégnation épidémiologique des différents virus en cause dans les viroses respiratoires.

Les résultats sont fractionnés par trimestre, afin d'étudier l'incidence saisonnière éventuelle, et donnés en pourcentage de réactions positives décelées par le test qualitatif; ils indiquent aussi la fréquence des séroconversions et des titres supérieurs ou égaux au 1/32 obtenus par le dosage en système Microtiter.

Par rapport au système Microtiter, sur l'ensemble des sérodiagnostics réalisés depuis 1972, le test qualitatif sur plaques de TERASAKI économise presque 300 ml d'antigènes fixant le complément.

Cette économie compense donc largement l'utilisation concomitante de plusieurs antigènes viraux ou bactériens et augmente du même coup les chances de diagnostic.

Dans ce travail, 9 antigènes sont utilisés; mais il est possible d'en adjoindre d'autres, notamment Rickettsia Burneti.

Sur l'ensemble de cette étude, 9,2% de réactions positives sont décelées par l'épreuve qualitative;

La répartition saisonnière n'a guère de retentissement sur les résultats :

1er trimestre : 9 %

2ème trimestre: 7,9 %

3ème trimestre: 11 %

4ème trimestre: 8,9%

Sur ces sérums positifs dépistés, plus de 1/3 présente un titre d'anticorps fixant le complément supérieur ou égal au 1/32; moins de 1/10 sont en rapport avec une séroconversion.

Ces résultats concordent avec la répartition classique des réponses sérologiques virales en fixation du complément, et traduisent donc la correspondance étroite qui existe entre les deux méthodes.

L'incidence saisonnière et le pouvoir épidémique des divers agents infectieux incriminés peuvent être examinés. Il suffit pour cela de considérer les éventualités où sont associés le maximum de séro-conversions et de réactions positives; le rapport de ces deux paramètres définit un index (I) qui semble inversement proportionnel au pouvoir épidémique du germe.

Les résultats de 1973 (tableau II) en fournissent plusieurs exemples.

Ainsi, avec des virus à potentialité épidémique connue, tels que les virus grippaux, l'index se situe à des valeurs voisines pour le Myxovirus influenzae A2 pendant le 1er trimestre ($I = 4,1$) et pour le Myxovirus influenzae B au cours du 3ème trimestre ($I = 4,7$)

D'autres infections virales évoluent plutôt sous forme de petits foyers isolés : l'index est donc beaucoup plus élevé :

- 15,9 pour le VRS au cours du 1er trimestre
- 25 pour ~~Bordetella~~ Psittaci au cours du 2ème trimestre
- 21,6 pour Mycoplasma pneumoniae
- 23 pour Myxovirus Para-influenzae I au cours du 4ème trimestre.

Le cas de l'adénovirus est tout à fait curieux, puisque, bien que le nombre de cas positifs soit faible, la valeur de l'index ($I = 6,6$) semble démontrer que le pouvoir épidémique de ce genre est étendu.

d) Commentaires : Limites et intérêt de cette méthode

La réaction classique de fixation du complément réunit, lorsqu'elle est pratiquée convenablement, les qualités de simplicité, rapidité, spécificité et sensibilité.

Elle permet, du fait de l'existence d'anticorps de groupes, un diagnostic, sans qu'il soit nécessaire d'introduire un antigène pour chacun des types ou sous-types antigéniques; l'apparition ou l'ascension des AC conduit au diagnostic d'infection virale.

L'essentiel, pour mettre en oeuvre de façon satisfaisante une réaction de fixation du complément, est de disposer :

- d'une part d'un bon antigène ayant la spécificité et la sensibilité convenables, dûment titré et dont le pouvoir anticomplémentaire soit faible.
- d'autre part d'un bon sérum de référence (123).

Ces qualités doivent être respectées tout au long du déroulement de la réaction.

tion de fixation du complément par microméthode.

La valeur de cette microtechnique de sérologie virale dépend en effet essentiellement de sa sensibilité et de sa spécificité.

Ces caractères varient d'ailleurs le plus souvent en sens inverse dans cette réaction : un excès de sensibilité peut nuire à la spécificité du test et vice versa.

* Le test qualitatif étant celui du dépistage des réactions positives, il importe que la réaction soit très sensible.

L'absence de témoins sérum, antigène et complément, n'altère pas la valeur des résultats :

- les erreurs par excès sont généralement dues à une carence en complément : il peut s'agir de sérums ^{anti}complémentaires ou d'un titrage inexact du complément; elles seront de toute façon décelées et corrigées par le test quantitatif.
- les erreurs par défaut peuvent exister, mais pourront être évitées si les 2 unités hémolytiques 100 pour 100 sont déterminées avec une précision suffisante lors du titrage.

* Le test quantitatif, permettant le titrage des anticorps spécifiques, devra réunir les qualités optimales de sensibilité et de spécificité; l'utilisation de témoins sérums, antigènes et complément s'avère indispensable, car les antigènes utilisés ont parfois une faible activité anticomplémentaire, affectant ainsi moins de 5% de l'activité hémolytique.

Le titrage du complément en présence de chaque antigène n'est pas nécessaire; le système hémolytique utilisé dans le titrage du complément et la réaction proprement dite est dilué de moitié : la sensibilité du test reste inchangée et sa lecture, par contre, en est facilitée : en utilisant en effet proportionnellement plus de complément pour la mise en évidence de l'activité hémolytique, les réactions douteuses se trouvent partiellement éliminées.

Au total, cette microméthode de fixation du complément réunit de nombreux avantages.

Outre ceux qu'offre la réaction classique par rapport aux autres réactions de dépistage (neutralisation, inhibition de l'hémagglutination), elle en apporte bien d'autres non moins appréciables.

1/ elle permet d'explorer conjointement neuf ou dix antigènes différents dans notre étude; mais il est bien entendu souhaitable d'étendre cette gamme dans la mesure où le laboratoire peut disposer d'un nombre suffisant d'antigènes.

2/ elle permet de disposer à tout moment de plaques préparées d'avance avec ces antigènes, et de pouvoir donc mettre rapidement en route les investigations sérologiques souhaitées par le médecin traitant, au cours d'une affection respiratoire supposée virale.

3/ le volume des réactifs utilisés (2 microlitres) dix fois plus faible que celui employé dans le système Microtiter (25 microlitres), permet d'économiser une quantité importante d'antigènes : dans cette expérience caennaise portant sur deux ans, le test qualitatif en économise presque 300 ml, ce qui compense amplement l'utilisation simultanée de plusieurs antigènes dans le dépistage.

4/ quant à la fiabilité de cette méthode, quelques chiffres comparatifs avec la méthode classique "Microtiter" suffiront à nous en convaincre : sur un lot de 47 sérums choisis arbitrairement, on effectue un test qualitatif en utilisant les neuf antigènes déjà cités plus le Myxovirus influenzae type C.

Pour chaque technique - système "TERASAKI" et système "Microtiter" - on effectue donc 470 réactions (étude des 10 antigènes sur chacun des 47 sérums). 451 réactions, soit 96 %, sont identiques dans les deux cas : 390 sont négatives et 61 positives.

11 réactions positives ne sont décelées que par le système TERASAKI et 8 par le système "Microtiter".

Ainsi, les résultats obtenus par le test qualitatif proposé (TERASAKI) sont-ils superposables à ceux retrouvés par la microméthode classique Microtiter

e) Conclusion

La réaction de fixation du complément se trouve au premier plan des méthodes de diagnostic en sérologie virale, grâce à la microméthode proposée.

Adaptée pour l'instant à la pathologie respiratoire, cette technique peut facilement être étendue à d'autres explorations sérologiques virales, notamment aux viroses du système nerveux.

Par sa souplesse d'utilisation, l'économie de ses moyens et sa grande fiabilité cette microméthode mérite d'être testée et adoptée par d'autres biologistes, ce qui permettrait d'aboutir à une étape décisive : la standardisation des résultats obtenus par les différents laboratoires, qui, malheureusement, manque actuellement aux techniques de sérologie virale.

SÉROLOGIE VIRALE RESPIRATOIRE :

Résultats en pourcentages de l'étude de 704 Sérums par une Micro-technique de FIXATION du COMPLÉMENT

	1 ^{er} TRIMESTRE 192 SÉRUMS		2 ^{ème} TRIMESTRE 184 SÉRUMS		3 ^{ème} TRIMESTRE 147 SÉRUMS		4 ^{ème} TRIMESTRE 181 SÉRUMS	
	+	1/32	+	1/32	+	1/32	+	1/32
1972								
ADENOVIRUS A	53,0	16,1	55,6	4,6	32,6	4,7	35,8	8,8
INFLUENZAE B	15,1	4,6	7,6	3,3	29,8	0,6	6,6	-
KIKOVIRUS I	2	0,5	-	-	0,6	-	1,6	-
PARA- II	1	1	0,5	-	0,6	0,6	-	-
INFLUENZAE III	5,7	3,1	2,1	-	1,3	-	1,6	0,5
VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL	2,6	1,5	2,1	0,5	-	-	5,5	-
ADENOVIRUS	0,5	-	2,1	0,5	6,8	1,3	9,3	2,2
HERPESVIRUS PSITTACI	3,1	2	5,9	3,8	6,8	3,4	-	-
MYCOPLASMA PNEUMONIAE	0,5	-	1	-	3,4	0,6	2,7	0,5

+ : réactions positives décollées par le test qualitatif ; SC : Séro - conversions ;
1/32 : sérums à taux d'anticorps fixant le complément supérieurs ou égaux au un trente deuxième .

1973		SÉROLOGIE VIRALE RESPIRATOIRE										FIXATION	
		Résultats en pourcentage de l'Etude de 736 sérums par une microtechnique de COMPLEXANT											
		1 ^{er} Trimestre 327 Sérums			2 ^e trimestre 260 Sérums			3 ^e trimestre 149 Sérums					
		+	≥ 1/32	SC	+	≥ 1/32	SC	+	≥ 1/32	SC			
MYXOVIRUS	A	58,1	17,1	2,4	41,1	8,4	0,3	27,5	4	-			
	B	9,7	0,-	-	1,8	0,7	-	12,7	1,3	0,6			
INFLUENZAE	I	2,4	0,6	-	1,5	0,7	-	2,6	0,6	0,6			
	II	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-			
PARA	III	2,1	0,3	-	1,9	0,3	-	4	-	-			
	IV	9,4	2,1	1,5	14,2	3	-	13,4	1,3	-			
ADENOVIRUS		4,5	0,3	0,3	9,6	3,4	0,3	16,1	1,3	-			
BEDSONIA PSITTACI		1,2	0,9	0,3	4,6	2,6	1,1	-	-	-			
MYCOPLASMA PNEUMONIAE		1,5	0,6	-	3	2,6	0,3	6	4	1,3			

Légende : + = réactions positives décelées par le test qualitatif : SC= Séro-conversions ≥ 1/32 sérums à taux d'anticorps fixant le complément supérieurs ou égaux au un trente deuxième.

C.-/ TRAITEMENT DES VIROSES RESPIRATOIRES/

Si, à l'heure actuelle une infection d'allure virale peut être étiquetée avec certitude dans un nombre appréciable de cas, il n'existe pas de thérapeutique spécifique éprouvée et, bien que les traitements proposés semblent prometteurs, ils en sont encore au stade expérimental.

Principes du traitement

Pour être actifs, les agents antiviraux doivent atteindre le virus :

- soit avant sa pénétration dans la cellule, c'est à dire durant les quelques minutes séparant leur introduction dans l'organisme de leur pénétration intracellulaire.
- soit lorsqu'il est intracellulaire, mais il est alors impossible de le détruire sans provoquer des lésions cellulaires plus ou moins graves.

La première méthode est prophylactique, et fait intervenir la vaccination et la chimioprophylaxie.

La seconde méthode fait appel à la chimiothérapie.

1.- CHIMIOPROPHYLAXIE

Nous dirons quelques mots sur ces méthodes qui consistent soit à agir sur le virus extra cellulaire et le rendre inapte à se fixer sur la cellule sensible, après sa pénétration dans l'hôte, soit à modifier les récepteurs cellulaires afin d'empêcher le virus de se fixer.

- a) L'action sur le virus extra-cellulaire apparaît difficile d'enblée, car il n'est pas possible de connaître le moment où il pénètre dans l'organisme et, d'autre part, il ne reste que très peu de temps dans le milieu extra-cellulaire après sa pénétration.
- b) L'action sur les récepteurs cellulaires a pour principe de modifier les récepteurs de telle sorte que le virus ne puisse plus se fixer et pénétrer dans la cellule.

Des produits existent qui, théoriquement du moins, pourraient posséder cette action, tels certains complexes métalliques, des agents chélateurs, des flavonoides etc....; mais les altérations cellulaires qu'ils provoquent interdisent leur utilisation.

Par contre, on a obtenu un produit toléré par les cellules et possédant une action préventive en empêchant certains myxovirus de pénétrer dans la cellule :

Il s'agit du chlorhydrate d'Adamantanamine ou AMANTADINE.

Il est actif sur le myxovirus influenzae A2, et para-influenzae type I, ainsi que sur le cytomegalovirus.

Son mode d'action est le suivant :

En se fixant sur les sites récepteurs du virus à la surface des cellules sensibles (de l'arbie respiratoire en l'occurrence), il empêche la pénétration de ces virus dans la cellule et gêne ainsi leur multiplication. Mais, en aucun cas, il n'inactive le virus libre extra-cellulaire et ne provoque l'élaboration de substance du type interféron.

Il apparaît donc clairement que ce produit, ne pouvant que retarder ou empêcher l'entrée du virus dans la cellule ne peut être employé avec succès qu'à titre prophylactique.

Etudié en AMERIQUE chez 291 volontaires et administré 20 heures avant l'inoculation par voie nasale du virus de la grippe asiatique, il s'est montré très efficace; par contre, pour GERBEAUX et GRUNBERG il n'a été d'aucune utilité lorsqu'il fut administré au moment de l'apparition des symptômes, ou quelques heures après.

Cependant, certains auteurs ont pu constater un léger effet curatif se traduisant par une diminution de l'intensité et de la durée des symptômes chez leurs malades (TOGO et HORNICK). De l'avis de tous les auteurs enfin, l'Amantadine est active sur toutes les souches A2, mais reste sans action sur les souches AO, A1 et celles de type B.

Au cours d'épidémies limitées, on a obtenu une réduction des atteintes de 57% dans le groupe traité par rapport au groupe recevant le placebo. La posologie habituelle est de 200mg par jour. Cette dose doit être strictement respectée, car la dose toxique se situe aux alentours de 300 à 400 mg par jour.

Des incidents peuvent survenir en cours de traitement, à type de troubles psychiques (anxiété, dépression ou, au contraire excitation et insomnie) et de troubles digestifs.

Des essais sont en cours, afin de diminuer ces risques, soit par l'emploi de dérivés de l'amantadine, soit par association avec d'autres substances antivirales, comme l'interféron, qui pourrait permettre une diminution des doses utiles.

En attendant, la plus grande prudence doit être recommandée dans la prescription de ce produit qui garde des indications limitées essentiellement aux périodes d'épidémies à Myxovirus influenzae type A2.

Vaccination

La vaccination demeure, en fait, le seul moyen efficient sur le plan prophylactique.

Les vaccins inactivés ou tués

Sont des suspensions de virus brut ou purifié, traitées par un agent chimique ou physique empêchant la multiplication du virus dans l'hôte.

Les suspensions de virus proviennent soit des tissus infectés, soit de cultures cellulaires (cellules de rein de signe ou embryons de poulet). Le vaccin est constitué par le produit brut de la culture dont on a éliminé les éléments cellulaires, ou le virus purifié; il est important de réduire au minimum la teneur en éléments étrangers et en protéines, et de ne pas utiliser d'antibiotiques susceptibles de provoquer une réaction d'ypersensibilité chez l'homme.

L'inactivation des souches pathogènes est obtenue par action du formol et de la chaleur, ou de la Bêta-propiolactone; cete inactivation doit laisser au virion tout son pouvoir antigénique, mais assurer l'inactivation de virus étrangers éventuellement présents.

On pourra éventuellement ajouter aux suspensions de virus des adjuvants de l'immunité, type huiles végétales ou phosphate de calcium.

Le vaccin inactivé est introduit chez l'hôte à protéger par des voiss différentes de celles empruntées par le virus pour pénétrer dans l'organisme.

La voie choisie est généralement le derme ou le tissu sous-cutané.

A ce niveau, se produisent alors des réactions immunitaires qui conduiront à l'élaboration d'anticorps neutralisants retrouvés dans la circulation sanguine.

Lors d'une infection virale, le virus pénétrera donc dans l'organisme mais il sera neutralisé par les anticorps sériques, lors de son cheminement vers l'organe cible.

Pour les vaccins para-influenzae 1,2 et 3, et VRS, les souches sont choisies une fois pour toutes ; mais pour les vaccinations contre la grippe, la composition du vaccin est modifiée en fonction des mutations pouvant intervenir lors des différentes épidémies.

La fabrication du vaccin adénovirus est différée en raison des risques d'oncogénécité qui n'ont pas encore pu être éliminés.

Pour la primo - vaccination, on fera plusieurs injections, puis on les répétera chaque année, afin de maintenir un titre satisfaisant d'anticorps. Malgré cela, les vaccins inactivés n'assurent pas une protection complète et durable, et on leur préfère pour ces raisons les vaccins vivants.

Les vaccins vivants

Sont constitués par :

- soit des produits pathologiques ou de broyats de tissus infectés,
- soit, mieux, des suspensions de virus vivants ayant perdu l'aptitude de créer des troubles patents chez les sujets infectés, tout en gardant un potentiel de provocation immunitaire suffisant.

L'Atténuation des souches utilisées est obtenue généralement par passages sur un oeuf embryonné ou sur cultures cellulaires.

La vaccination par virus vivants doit immuniser en provoquant seulement une infection irappréhensible; les souches doivent donc :

- .. pénétrer de préférence par les voies naturelles identiques à celles de la maladie, et pouvoir se multiplier au niveau de la porte d'entrée puis dans l'organisme sans provoquer de troubles;
- .. être dotées d'un pouvoir immunogène associant réactions cellulaires et humorales qui sont les mêmes que celles conditionnant l'immunité acquise après infection naturelle.
- .. posséder une stabilité génétique suffisante, afin que la souche ne retrouve pas son pouvoir pathogène chez le vacciné.

Les vaccins vivants à virus atténués possèdent l'avantage de provoquer des réactions immunitaires de la maladie naturelle en totalité lorsqu'ils sont administrés par la voie de pénétration naturelle ; exemple: le vaccin grippal par voie nasale; ils assurent alors une protection au niveau de la porte d'entrée et ensuite, par intervention des systèmes immunitaires, au niveau du sang circulant. Leur action est d'autant plus efficace que le degré d'immunité n'est pas toujours fonction du titre d'anticorps circulants; l'immunité s'établit dans ce cas au niveau cellulaire par production d'IgA et non d'IgG et c'est en cela que la voie d'administration naturelle est intéressante.

Lorsque les vaccins sont administrés par d'autres voies (voie sous-cutanée ou épidermique) ils provoquent tout de même dans l'ensemble les mêmes réactions immunitaires que la maladie naturelle.

L'avantage des vaccins vivants sur les vaccins inactivés est leur action plus rapide et leur efficacité suffisante après une seule prise ou injection. De plus, l'immunité qu'ils provoquent est plus durable.

Le vaccin le plus utilisé, avec succès, est le vaccin antigrippal de L'Institut Pasteur, qui est préparé sur oeuf embryonné avec les souches A, A2, B et para-influenzae I; il est administré en 2 injections de 1ml à 15 jours d'intervalle. Cette vaccination devra être pratiquée en Octobre de façon à assurer une protection du sujet durant la période où sévit l'infection.

Une revaccination est recommandée après 18 mois.

Enfin on a expérimenté avec succès, aux USA, des vaccins polyvalents associant 7 agents infectieux (grippe A et B, para-influenzae 1,2,3; virus RS, M.pneumoniae) qui laissent entrevoir, dans un proche avenir, une vaccination effective et une protection quasi totale contre les pneumopathies de type viral.

2.- CHIMIOTHÉRAPIE

Le but de la chimiothérapie est d'empêcher la multiplication du virus qui a pénétré dans une cellule sensible et son passage d'une cellule infectée

à une cellule saine.

Ces substances peuvent agir sur une ou plusieurs étapes du cycle de développement viral à l'intérieur des cellules sensibles.

En tenant compte de cette physiopathologie de l'infection virale, 8 groupes d'agents antiviraux sont possibles :

- inhibiteurs de l'absorption du virus
- inhibiteurs de pénétration
- inhibiteurs de mécanisme : cellulaire (énergie nécessaire à la croissance du virus)
- inhibiteurs de la synthèse nucléaire
- inhibiteurs de la synthèse protéique
- inhibiteurs de la maturation des particules
- inhibiteurs de la libération du virus
- inhibiteurs des effets cytopathogènes.

En fait, le mécanisme de cette longue série de phénomènes est encore mal connu pour chaque type de virus, et c'est seulement à partir de données fragmentaires que peut être orienté le choix.

a) Les antinétabolites acides aminés

Partant du principe que les acides aminés sont indispensables à la croissance in vitro des cellules animales, on a utilisé comme antinétabolites des analogues structuraux de certains acides aminés.

C'est ainsi que le Para(fluoro-phényl)-alanine, la β phényl-sérine et la L Canavalline ont une action antivirale limitée aux cultures cellulaires infectées.

Des études in vivo ont été faites par certains : c'est ainsi que la β phényl-sérine, analogue de la phénylalanine, inhiberait le développement du Myxovirus influenzae;

En fait, l'abondance de phényl-alanine ou de tyrosine dans les tissus normaux empêche ces antinétaboliques d'agir efficacement in vivo.

b) Les antipurines et antipyrimidines

On sait que les acides nucléiques qui entrent dans la constitution des virus renferment, comme les acides nucléiques cellulaires, deux bases puriques et deux bases pyrimidiques.

On a donc pensé que, si l'on pouvait obtenir une inhibition sélective de la biosynthèse de ces bases puriques et pyrimidiques, on réaliserait ainsi la chimiothérapie antivirale idéale puisqu'on empêcherait la formation de la molécule du virus qui lui confère son pouvoir infectieux et qu'on empêcherait sa reproduction intracellulaire.

Un grand nombre de produits ont été préparés, parmi lesquels il faut surtout retenir le 5-Iodo déoxyuridine (I.D.U) qui est un inhibiteur des virus à DNA, mais qui a peu d'application en pathologie virale respi-

ratoire : en effet, il agit essentiellement sur l'herpès simplex et accessoirement sur l'adénovirus ; son efficacité a été démontrée par KAUFMAN qui, l'ayant employé sous forme de collyre dans la kératite herpétique du lapin, a obtenu une régression totale de l'infection.

Cependant, son utilisation est limitée, d'une part en raison de sa toxicité, d'autre part en raison de la spécificité de son action qui porte essentiellement sur l'Herpès virus.

c) Dérivés de la Guanidine et du Benzinidazole

En raison de leur structure voisine des purines, ces dérivés semblaient pouvoir offrir un intérêt thérapeutique.

- Parmi les dérivés du benzinidazole, le 2 hydroxybenzyl benzinidazole ou HBB est le plus intéressant :

il inhibe sélectivement la réplication d'un certain nombre de Picornavirus, en particulier les virus Echo, Cocksackie B, ou Rhinovirus, par blocage de la formation de la RNA polymérase.

Mais il présente l'inconvénient de provoquer l'apparition de souches résistantes, par mutation.

Il n'existe pas encore de préparations commerciales utilisables chez l'homme.

- Parmi les dérivés de la Guanidine, la Moroxydine (ou ABOB), commercialisée en FRANCE sous le nom de VIRUSTAT * et ASSUR*, bloque également la multiplication de certains Picornavirus; mais en général, elle agit préférentiellement sur les Poliovirus. Son mode d'action est identique à celui du Benzinidazole, comme le montre, en cultures cellulaires infectées par un Echo virus type 12, l'inhibition de la synthèse du RNA viral.

Ce produit administré à la dose de 10mg/kg/j par voie orale, est bien toléré. La durée du traitement est généralement de 8 jours. Cependant, les expériences en double aveugle effectuées par certains auteurs américains ont montré sa faible efficacité tant sur le plan prophylactique que thérapeutique.

d) Thiosemicarbazones

Ce sont des produits issus de la condensation d'une thiocarbazine et d'une cétone.

Plusieurs corps firent l'objet d'étude thérapeutique ; le plus actif s'avéra être le M-méthylsantine-B-thiosemicarbazone actuellement commercialisé sous le nom de MARBORAL.

Bien qu'on ait montré que ce produit inhibait in vitro la réplication de certains adénovirus, son action porte essentiellement sur les Pox-virus. Nous ne nous étendrons donc pas davantage sur ce produit qui dépasse

Les limites de notre étude.

e) Certains antibiotiques

peuvent se montrer actifs sur les virus :

*L'Actinomycine D possède ainsi une action antibactérienne, antivirale et antitumorale.

Son action antivirale est liée à l'inhibition de la synthèse de l'ARN fabriqué sous contrôle de l'ADN cellulaire.

Les virus les plus sensibles sont donc ceux dont le développement exige la synthèse d'ARN :

- les porvirus
- les réovirus
- les myxovirus influenzae

Mais sa toxicité limite ses applications cliniques.

*La Fucidine et la Cephalosporine ont donné des résultats prometteurs au cours d'expériences *in vitro*, mais elles n'ont donné aucun résultat probant *in vivo*, en particulier dans le rhume commun.

Mais, comme nous l'avions laissé entrevoir dans l'étude étiologique, certaines particules apparentées aux bactéries, et à l'origine de pneumopathies atypiques, sont sensibles aux antibiotiques; il s'agit principalement :

*du Mycoplasma pneumoniae, qui est sensible aux cyclines, à l'erythromycine et à la kanamycine aux doses usuelles; elle est résistante à la pénicilline.

*des Mycogavanella qui sont très sensibles aux cyclines aux doses habituelles : 1,5 g à 30 g /jour chez l'adulte et 0,05 g/kg chez l'enfant, administrés pendant 1 à 2 semaines.

Les sulfamides, la streptomycine sont par contre sans action.

*des Rickettsia qui réagissent bien à l'administration de tétracycline et de chloramphénicol, à la dose de 2 à 3 g/jour; certaines formes, résistantes aux cyclines, ont été évincées par la spiramycine.

Les sulfamides, la pénicilline et la streptomycine sont inopérants.

3.- L'INTERFERON semble autoriser quelque espoir en matière de thérapeutique antivirale.

Il s'agit d'une protéine isolée par ISAACS dans des cellules infectées par un virus grippal. qui n'existe pas dans les cellules non infectées, et dont l'apparition dans l'organisme est une réponse normale et constante à une invasion virale (74)

Cette substance a été découverte à la suite d'études entreprises pour expliquer le phénomène "d'interférence virale". La présence d'un virus

chez un hôte ou dans une culture de tissus diminue le pouvoir infectant d'un autre virus. Cette substance, isolée a reçu le nom d'interféron. Sa production est due à la synthèse cellulaire, et non pas à une réaction immunologique.

Transféré dans une culture de cellules non infectées, cet interféron rend la cellule résistante au virus; il empêche la multiplication du virus à l'intérieur de la cellule, par inhibition de la synthèse des protéines d'information virale.

L'administration sous forme d'aérosols à des souris réduit la mortalité de façon significative lorsque celles-ci sont infectées ensuite par un myxovirus influenzae.

Son action s'établit en 4 heures, par dérépression dans la cellule de la synthèse d'une protéine antivirale vraie; c'est cette protéine qui, en agissant sur les ribosomes viraux, empêche la synthèse des protéines d'information virale, sans toutefois entraver les synthèses protéiques d'information cellulaire.

La portée pratique de l'interféron en pathologie est actuellement restreinte du fait du retard apporté à la protection; l'action de l'interféron exige sa présence dans les cellules avant l'agression virale, et elle est donc essentiellement préventive.

D'autre part, il faut que l'interféron entre en contact avec les cellules atteintes, ce qui nécessite des concentrations très élevées.

L'interféron, enfin, est spécifique de l'espèce cellulaire qui l'a produit, et ne protège que ces cellules.

Il ne s'agit donc là que d'une prévention de l'extension de la maladie, l'interféron n'ayant pas d'action sur une cellule déjà infectée.

Mais si, actuellement, l'emploi de l'interféron exogène se heurte à des problèmes de production, en raison de la spécificité d'espèce de cette substance, on peut espérer élucider un jour les modalités d'application.

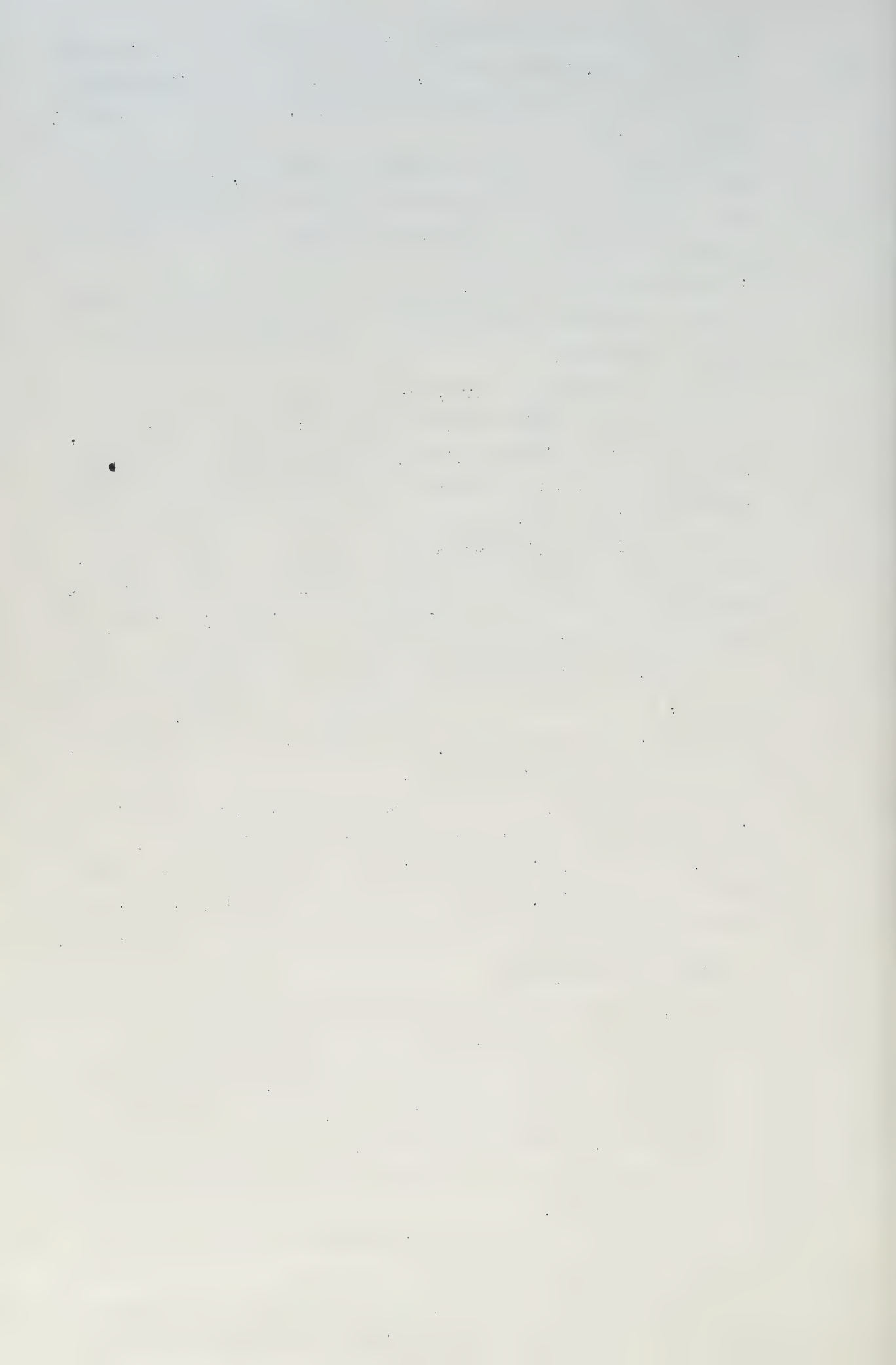
4.- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

En réalité, ce traitement symptomatique occupe la plus grande place dans les prescriptions dites "antivirales" du médecin traitant.

-- Les antibiotiques sont fréquemment employés. Leur utilisation n'est guère discutée, nous l'avons vu, dans les infections à Rickettsia, Bedsonia ou Mycoplasma.

Dans les infections virales proprement dites, ils offrent un double intérêt :

* - d'une part en raison de l'incertitude du diagnostic; dans cette optique, il faudra cependant être très prudent dans la prescription de streptomycine qui peut gêner une éventuelle découverte de BK au cours d'une pneumopathie qui semblait



d'origine virale.

- *- d'autre part, et surtout, en raison du risque de surinfection qui peut venir aggraver toute virose respiratoire, en particulier chez le sujet âgé.

Mais là encore, l'antibiothérapie ne saurait être systématique, et ne doit être utilisée qu'à bon escient; lors du traitement initial des maladies respiratoires virales, les antibiotiques n'ont aucune place pour certains (37). Par contre, lorsqu'il existe un foyer pulmonaire, ou lorsque l'état du malade justifie des précautions particulières (pneumopathie chronique, cardiopathie, grossesse, malformation des voies respiratoires supérieures....) leur emploi nous paraît judicieux.

- les gamma-globulines ne sont efficaces qu'à titre préventif, et, dans ce domaine, elles sont supplantées par la vaccination.

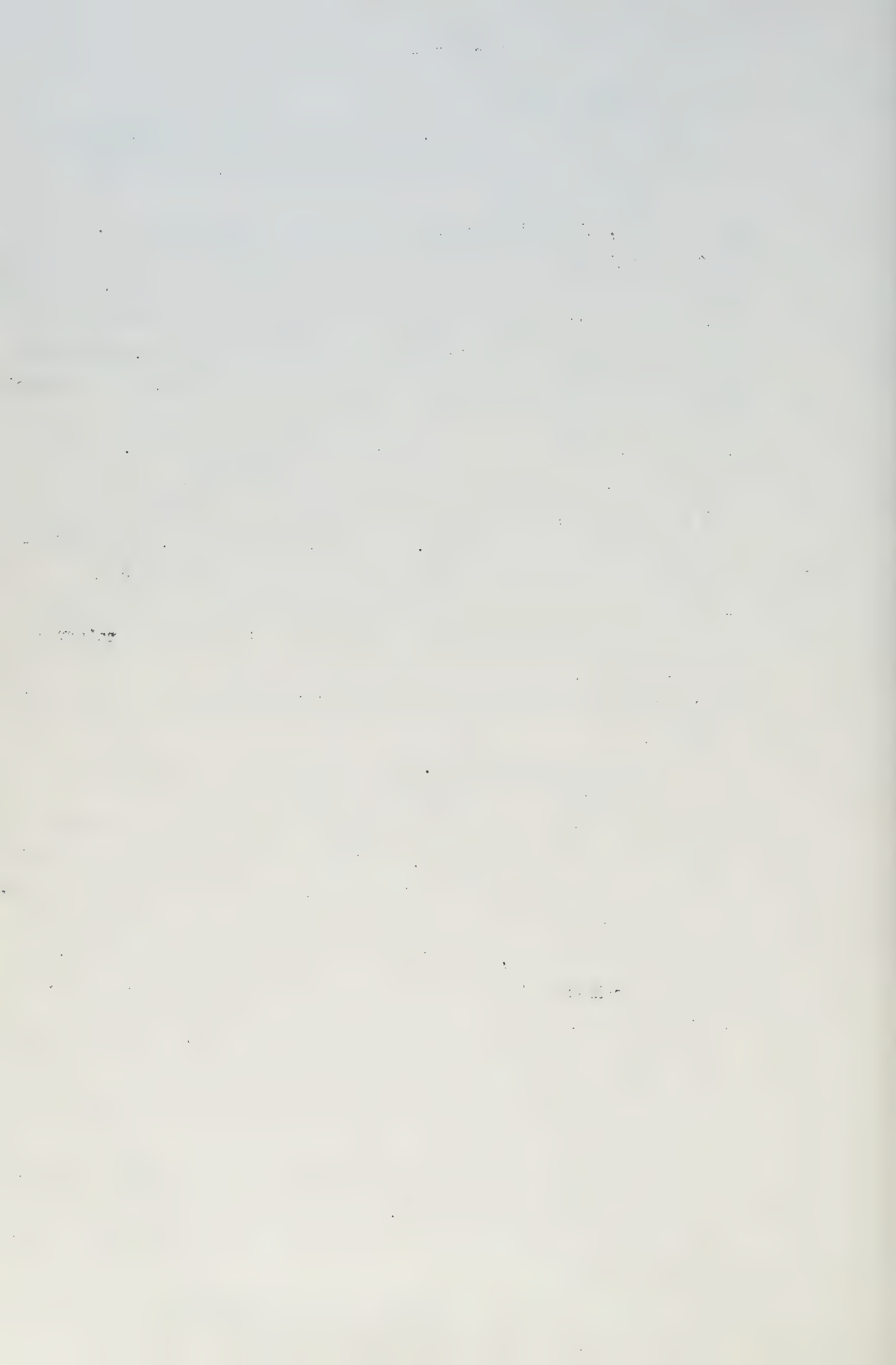
A titre curatif, leur emploi à doses suffisantes a été recommandé par certains chez le jeune enfant. Cependant, pour beaucoup, leur utilisation dans les viroses respiratoires est décevante (BARON, 1964).

- Les antiseptiques locaux sont largement employés sous forme de gouttes ou de pulvérisations nasales, à chaque fois qu'il existe un catarrhe naso-pharyngé.
- l'humidification et la brunisation de l'air ambiant sont largement utilisés :

au cours des laryngites, dans certaines bronchopneumopathies (bronchiolite du nourrisson spécialement)

- les antipyrétiques et les antihistaminiques ont une bonne indication dans les viroses respiratoires, en diminuant les phénomènes inflammatoires pouvant entraîner une obstruction bronchique, et en apaisant la douleur. Leur association à une dose modérée de barbituriques est souhaitable chez le jeune enfant, afin d'éviter une convulsion hyperpyrétique, et afin de calmer l'appréhension qui existe au cours des laryngites.
- l'hydratation, restera un souci constant, en particulier aux âges extrêmes de la vie; la perfusion veineuse sous contrôle de l'ionogramme est parfois nécessaire. Cet apport hydrique doit être suffisant pour le maintien d'une diurèse correcte.
- l'oxygénothérapie ne sera nécessaire que dans les formes graves (bronchiolites du nourrisson, laryngites...) dans lesquelles existe une cyanose.
- l'utilisation des corticoïdes, dans les broncho-pneumopathies virales reste controversée.

De nombreux auteurs ont souligné leur influence néfaste dans les maladies virales, en aidant la diffusion des virus, peut-être par inhibition de la production d'interféron.



Seules les formes toxiques, comme certaines bronchiolites graves, les laryngites graves, les formes comateuses, les formes avec collapsus, sont justifiables d'un traitement corticoïde sous forme d'Hydrocortisone en IV.

- La digitalisation, ne trouve une indication que dans les formes à complication cardio-vasculaire, avec tachycardie, bruit de galop, OAP, qui surviennent le plus souvent sur un terrain fragilisé.
- Enfin, il nous paraît bon de faire une mise au point sur "l'action prophylactique bienfaisante" de la vitamine C dans les infections virales des voies respiratoires supérieures : des essais rigoureusement contrôlés ont montré que le nombre, la gravité et la durée des rhumes étaient les mêmes chez les sujets traités et chez ceux qui ne l'avaient pas été.

Ces traitements symptomatiques ont, en fait, bien peu d'avenir, puisqu'ils ne s'attaquent pas directement à l'agent causal.

Il nous faut donc nous tourner délibérément vers les médications antivirales vraies. Elles existent déjà, mais leur efficacité n'est pas totale. Ceci dépend de notre connaissance encore incomplète sur le mécanisme intime de l'infection virale.

Ne doutons pas que, à plus ou moins brève échéance, nous aurons à notre disposition une chimiothérapie vraiment active.

C O N C L U S I O N

Au cours de notre étude sur les viroses respiratoires qui , rappelons le , représentent près des deux tiers des maladies de l'arbre respiratoire , et presque un tiers des consultations de l'omnipraticien , nous avons passé successivement en revue :

I/ Les virus responsables, avec leurs caractères propres, qu'il s'agisse :

- soit de virus vrais :

- * myxovirus influenzae A, B ou C, grands responsables du syndrome grippal.
- * myxovirus para-influenzae I, II, III, IV, V.
- * adénovirus.
- * virus respiratoire syncytial.
- * picornavirus (virus Cocksackie, Echovirus, Rhinovirus, Réovirus).
- * herpès virus.

- soit de germes apparentés aux virus et donnant des manifestations cliniques proches :

- * R. coxplasmes.
- * Rickettsies.
- * Myagawanelles.

II/ Les syndromes cliniques avec leur cortège de signes plus ou moins intriqués, qu'il s'agisse :

- de syndromes touchant le tractus respiratoire supérieur :

- * rhinites.
- * rhinopharyngites.
- * angines.
- * laryngites.

- ou de syndromes touchant l'appareil broncho-pulmonaire :

- * bronchites et bronchiolites.
- * pneumopathies.
- * bronchopneumopathies
- * pleurésies.

III/ Les examens biologiques qui, seuls, permettent de porter un diagnostic de certitude en présence d'affections respiratoires supposées virales :

- soit par isolement du virus dans un prélèvement qu'on aura fait très précocement.
- soit par la mise en évidence d'une ascension du taux des anticorps sériques entre deux prélèvements pratiqués à quelques jours d'intervalle.

IV/ Parmi les réactions sérologiques spécifiques, la réaction de fixation du complément par microméthode pratiquée au cours des affections respiratoires et mises au point par le laboratoire de Virologie du CHU de Caen, nous a paru particulièrement intéressante ;

- d'une part parce qu'elle permet de parvenir au diagnostic et de déjouer les pièges d'une autre maladie, comme nous l'avons illustré par nos quelques observations caennaises.
- d'autre part parce que, outre sa fiabilité et sa facilité de réalisation, elle offre une certaine standardisation des techniques tout en présentant un intérêt économique non négligeable, permettant d'étendre son champ d'action : dans notre étude, neuf antigènes ont été utilisés, mais il est possible d'en utiliser bien davantage et d'augmenter ainsi les chances de diagnostic.

V/ Cependant, nous avons pu constater au travers de nos observations caennaises que, même en présence de réactions positives, il convient d'être circonspect et de penser à l'association possible d'une autre infection parfois beaucoup plus grave, masquée par l'épisode viral.

Au total en matière de virologie, grâce aux investigations précipitées, on parvient à étiqueter une infection respiratoire dans un nombre appréciable de cas.

Cependant, il se peut qu'aucune étiologie ne soit retrouvée :

- soit que le prélèvement ait été fait dans de mauvaises conditions.
- soit qu'il s'agisse d'un virus encore inconnu ; et, actuellement, ce virus inconnu tient encore une place importante quelque soit le syndrome respiratoire.

Ceci explique que les résultats positifs retrouvés au cours d'une infection respiratoire restent encore peu nombreux et puissent paraître un peu décevants comme l'est le traitement, malgré quelques espoirs apportés par la vaccination

Mais la virologie est une discipline jeune - ses premiers essais remontent au 2ème tiers de ce siècle - et pleine de promesses. D'ores et déjà, elle apporte la clé du diagnostic, même si cette clé n'ouvre pas encore toutes les portes. L'avenir lui appartient.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ARDEN F. et DUHING J.V. - Acute laryngo-trachéo-bronchitis.
Med. J. Aust. 1944/31/145.
- 2 - BANATVALA J.E., ANDERSON T.B. et REISS B.V. - Parainfluenzae infections
in the community.
Brit. Med. J. 1964 (1) 537-540.
- 3 - BANATVALA J.E. et coll. - Viruses in acute respiratory infection in a
general community.
J. Hyg. (London) 1965/65/155.
- 4 - BEALE A.J. et coll. - Isolation of cytopathogenic agents from the
respiratory tract in acute laryngo-trachéobronchitis.
Brit. Med. J. 1958 (1) 302-303.
- 5 - BEENI H., WRIGHT F.H., HAMRE D. et coll. - Association of the chimpanzee
coryza agent with acute respiratory disease in children.
New. Engl. J. Med. 1960, 263/523.
- 6 - BELL T.M. et STEYN J.H. - Viruses in lymphnodes of children with mesen-
teric adenitis and intussusception.
Brit. Med. J. 1962, (2) p. 700-702.
- 7 - BELL J.A. - Epidemiology of pharyngo-conjunctival fever.
Amer. J. Ophthalm. 1957, 43/36-40.
- 8 - BENYUSH-ELMIRON L. et ROSENBERG H.S. - The isolation of adenovirus type
7 from a fatal case of pneumonia and disseminated disease.
J. Radiat. 1964, 44/55.
- 9 - BERNBERG W. et LEVY S. - Acute epiglottitis in childhood. A serious
emergency readily recognized at the bedside.
New Engl. J. Med. 1956, 255, p. 70-72.

- 10 - BEREZIN A. - Quelques aspects cliniques des affections à virus des voies respiratoires chez l'enfant.
Vic Med. 1970,51 (37), 5059-5063.
- 11 - BERGLUND B. - Studies on respiratory syncytial virus infection.
Acta paediat. (Uppsala) 1967, suppl 176.
- 12 - BERGLUND B. - FORSSELL P. et HARVO-NONOPEN M. - An outbreak among children of respiratory illness caused by respiratory syncytial virus. A serological and clinical study.
Acta paediat (Uppsala) 1965,54,519-525.
- 13 - BLOOM H.H. - FORSYTH B.R., JOHNSON K.M. et CHANOCK R.M.
Relationship of rhinovirus infection to mild upper respiratory disease.
I/results of a survey in young adults and children.
J.Amer. Med. Ass. 1963,186,38.
- 14 - BODEY G.I. et coll - Cytomegalic inclusion disease in patients with acute leukemia.
Ann. Inter. Med. 1965,62,899.
- 15 - BRICOUT F. - REGNARD J. et DUVAL J. - Pouvoir pathogène et diffusion des réovirus.
Sem.Hôp.Paris, 1965,41,43-48.
- 16 - BURNET F.M. et FOLEY M. - Infection of respiratory tract of chick embryos by viruses of psittacosis and infections laryngo-tracheitis.
Comparaison with influenzae virus infections.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1941,19,235.
- 17 - BUTTERFIELD J. et coll - Cystic emphysema in premature infants. A report of an outbreak with the isolation of type 19 Echo virus in one case
New Engl. J. Med. 1963,268,18.

- 18 - CARILLI A.D., GORD R.S. et GORDON W. - A virologic study of chronic bronchitis.
New Engl. J. Med. 1964, 270, 123.
- 19 - Cathala F. - Etude virologique du rhume commun.
Revue du prat.
1er Nov. 1961, XI, 28, 2808 - 2812.
- 20 - CHAMBATTE C. et coll. - Pneumopathies grippales de l'adulte.
Aspects cliniques et diagnostic.
Rev. Tuberc. (Paris) 1963, 27, 723.
- 21 - CHANOCK R.M. et FINBERG L. - Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II Epidemiologic aspects of infection in infants and small children.
Amer. J. Hyg. 1957, 66, 291.
- 22 - CHANOCK R.M., ROIZMAN B. et MYERS R. - Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee Coryza agent (CCA).
I. Isolation, properties and characterization.
Amer. J. Hyg. 1957, 66, 281.
- 23 - CHANOCK R.M., HAYFLICK L. et BARILE M.F. - Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PP10.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash), 1962, 48, 41.
- 24 - CHANOCK R.M., WONG D.C. et coll - Serologic response of individuals infected with para-influenzae viruses.
Amer. J. Publ. Hlth. 1960, 50, P. 1858-1865.
- 25 - CHANOCK R.M. et coll - Eaton agent pneumonia.
J. Amer. Med. Ass. 1961, 175, 213.
- 26 - CHANOCK R.M.; PARROTT R.H. et coll - Respiratory syncytial virus.
Amer. J. Publ. Hlth. 1962, 52, 918-925.

- 27 - CHLNOCK R.H. et PAROTT R.H. - Acute respiratory disease in infancy and childhood : present understanding and prospects for prevention.
Pediatrics, 1965, 36, 21.
- 28 - CHANY C., LEFINE P., LEIONG H. et coll. - Severe and fatal pneumonia in infants and young children associated with adenovirus infections.
Amer. J. Hyg. 1958, 67, 367-378.
- 29 - CHANY C. et coll. - Enquête sérologique sur le rôle épidémiologique d'un virus respiratoire nouvellement reconnu - Souche E A 102 des myxovirus para-influenzae type 3.
Bull. Acad. Nat. Med. (Paris) 1959, 143, 110.
- 30 - CELRPIN J., BOUTIN Ch. - Le rhume de cerveau.
Revue du Prat. 1er Nov. 61 XI, 28, 2803-2805.
- 31 - COLLIER A.H., CONNOR J.D. et IRVING W.R. - Generalized type 5 adenovirus infection associated with the pertussis syndrome.
J. Pediat. 1966, 69, 1073.
- 32 - COUVREUR J., CHANY Ch., FALCOFF E. et GERBEAUX J. - Une épidémie d'infections respiratoires associée au virus OCA de Morris dans une collectivité d'enfants.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris. 1965, 115, 1 - 281.
- 33 - COUVREUR J. - Les Broncho-pneumopathies à virus chez l'enfant.
Vie médicale 37. Nov. 1970, (4).
- 34 - COUVREUR J. et CELERS J.H. - Le rhume ou Coryza.
Dans "clinique virologique" de Debré R. et Celers J.H.
P. 793.
Ed. Flammarion, 1970.

- 35 - COUVREUR J. - Aspects cliniques des broncho-pneumopathies au cours des affections à virus.
Dans "clinique Virologique" de Debré et Celers p. 325-375.
- 36 - CRAIBLAT H.G. - Croup Present day concept.
Pediatrics, 1960, 25, 1071-1076.
- 37 - DAVIS S.D. - Antibiotic prophylaxis in acute viral respiratory diseases
Amer. J. Dis. Child. 1965, 109, 544.
- 38 - DEBRE R. et CELERS J.H. - Clinique virologique .
Flammarion Ed. p. 739 à 972.
- 39 - DERRICK E.H. - "Q" Fever, a new fever entity.
Med. J. Aust. 1937, 2, 281-299.
- 40 - DE SANCTIS-RONALDI T. et coll. - Maladies respiratoires aiguës à virus. Echo. Observation clinique et étude virologique .
Sem. Hôp. (Paris), 1967, 43, 577.
- 41 - DIMLEY H.E. et coll. - Epidemic bronchiolitis in infants.
Brit. Med. J. 1960 (1) 1407-1411.
- 42 - DOGGETT J.E. et TAYLOR-ROBINSON D. - Serological studies with respiratory syncytial virus.
Arch. Ges. Virusforsch. 1965, 15, 601.
- 43 - DOMART A., NEMTA A. et MODAI J. - Ornithose .
Rev. Prat. 1964, XIV, 9, 1133.
- 44 - EADIE H.B. , STOTT B.J. et CRIST H.R. - Virological studies in chronic bronchitis.
Brit. Med. J. 1966, (2) 671.
- 45 - EATON H.D., BENKLEJCH G. et VAN HERICK W. - Studies on the etiology of primary atypical pneumonia.

- I . a filterable agent transmissible to cotton rats,
hamsters and chick embryos.
J. Exp. Med. 1944, 79, 649.
- 46 - EATON H.D. et coll. - Studies on the etiology of primary atypical
pneumonia.
II Properties of the virus isolated and propagated in
chick embryos.
J. Exp. Med. 1945, 82, 317.
- 47 - ECKERT H.L., PORTNOY B. et SALVATORE H. - Summer pneumonia in infants
associated with group B Coxsackie virus infection .
Clin. Res. 1965, 13, 101.
- 48 - ELIANI I et KENNY G.L.
Cytomegalic inclusion disease of infancy.
Pediatrics, 1966, 38, 957
- 49 - ENDERS J.F., BELL J.A. et coll. - Adenoviruses group name proposed for
new respiratory tract viruses.
Science, 1956, 124, 119-120.
- 50 - FELICI A., GINEVRI A. et FRANCO F. - Etude étiologique des inflamma-
tions aiguës des voies aériennes supérieures chez les
nourrissons.
Ann. Inst. Past. 1960, 98, 229.
- 51 - FORBES J.A., BELMONT N. McK et GRAY N.J. - Epidemic bronchiolitis
caused by a respiratory syncytial virus : clinical aspects
Med. J. Aust. 1961, 48, 933.
- 52 - FREYLUETH F. et MORILL C. - Intérêt et utilisation d'une microtechnique
de fixation du complément en sérologie virale respiratoire
Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur) 1974, 125 A, 387-393.
- 53 - GERBEAUX J. et coll. - Epidémie familiale de maladie à virus du groupe
APC chez trois enfants (un cas mortel).
Etude clinique, anatomique et virologique.
Bull. Soc. Med. Hop. (Paris), 1957, 75, 519.

- 54 - GERBELAUX J. et HABIB R. - Pneumopathies à adénovirus.
Rev. Tuberc. (Paris) 1965, 27, 756.
- 55 - GERBELAUX J., RICHARD J., TOURNIER G. et coll. - Les infections rhino-broncho-pulmonaires à virus respiratoire syncytial chez l'enfant.
Ann. Pediat. 1970, 17, 760 .
- 56 - GIROUD P., et GAPPONI A. - La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet
1 volume, 158 p, (Paris), 1966, Ed. Med. Flammarion.
- 57 - GLAUSER E.H., COCK C.D. et HARRIS G.B.C. - Bronchiectasis : a review
of 187 cases in children with follow-up pulmonary function
studies in 58.
Acta paediat. (Uppsala) 1966, Suppl. 165.
- 58 - GOOR H., HAIRLAUX J.P. et MATTEI P. - L'infection à *Mycoplasma pneumoniae* en milieu pédiatrique.
Rev. Pediat. 1970, 6, 143.
- 59 - GRUNBERG J. - Médicaments et virus.
Vie Méd. 1970, 51, (37) 5119-5125.
- 60 - GUILLERMIN P. - Les éléments thérapeutiques actuels des infections à virus.
Rev. Prat. 1966, 16, 1974.
- 61 - GUILLET J.M. et JORDAN W.S. - Rhinoviruses and respiratory disease.
Bact. Rev. 1964, 28, 409.
- 62 - GUILLET J.M. - Micro-neutralization test for identification of rhinovirus serotypes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 122, 1, 137.
- 63 - HAIRLAUX V.V. et coll. - Additional rhinovirus sérotypes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 116, 976.

- 64 - HILFMAN V.V. et coll. - Epidémiologic investigation of rhinovirus infections.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1964, 117, 469.
- 65 - HARRIS D., et PROCKNOW J.J. - Virologic studies on common colds among young adult medical students.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1963, 88, 277.
- 66 - HILFMAN V.V. et WERNER J.R. - Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness.
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1954, 85, 183-188.
- 67 - HIRST G.K. - The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenzae virus.
Science, 1941, 94, 22-23.
- 68 - HOBSON D. - Acute respiratory virus infections.
Brit. Med. J. 2 : 229-231, 1973.
- 69 - HOCFT C. et coll. - Clinical findings during an Echo virus type 13 endemic infection .
Helv. Paediat. Acta 1965, 20, 230.
- 70 - HORN M.M. - Role of viral infection and host factors in acute episodes of asthma and chronic bronchitis.
Chest. 65 : suppl. 44S-48S, 1975.
- 71 - HORSFALL P.L. et TAMM I. - Viral and Rickettsial infections of man.
1 Vol. 1282 p. 4e éd. Philadelphie. 1965, Lippincott éd.
- 72 - HULBNER R.J., ROWE W.P. et coll. - Adenoidal pharyngeal-conjunctival agents.
New Engl. J. Med. 1954, 251, 1077.
- 73 - HURAN J.H. - Nouveaux virus - Nouvelle pathologie virale.
Gaz. Med. 1973, 80 (21) 3.581-3.587.
- 74 - ISHIGURO A. - Antiviral action of interferon.
Brit. Med. J. 1962 (1) 355-356.

- 75 - JACKSON G.G. et coll. - Contribution of volunteers to studies on the common cold.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1965, 88, 120.
- 76 - JEUNE H., SCHLER R. et coll. - Les aspects radiologiques des broncho-pneumopathies virales chez l'enfant.
XVIIIe Congrès Ass. Pédiatres Langue Française.
Genève 1961, Bale New-York, 1961, Karger éd. p. 170-197.
- 77 - JOHNSON K.M., BLOOM H.H., FORSYTH B. et coll. - The role of enterovirus in respiratory disease.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1965, 88, 240.
- 78 - KAPIKIAN A.Z. et coll. - An outbreak of febrile illness and pneumonia associated with respiratory syncytial virus infection.
Amer. J. Hyg. 1961, 74, 254.
- 79 - KIBRICK S. - Current status of Coxsackie and Echo viruses in human disease.
Progr. Méd. Virol. 1964, 6, 27-70.
- 80 - KINGSTON J.R. et coll. - Eaton agent pneumonia.
J. Amer. Med. Ass. 1961, 176, 1182.
- 81 - KIRI A. - Le diagnostic sérologique des infections à virus.
Gaz. Méd. Fr. 1969, 76, 30.
- 82 - KJELLEN L., ZETTERBERG B. et SVEDMYR A. - An epidemic among swedish children caused by adenovirus type 3.
Acta paediat. (Uppsala), 1957, 46, 561-568.
- 83 - KREIS B. et LI GUAN SHANG - Bronchopneumopathies virales et de "type viral".
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 6.003 C 10 5 - 1969.
- 84 - LATTY H. et coll. - La maladie des inclusions cytomégaliqes.
Bull. Soc. Méd. Hôp. (Paris) 1952, 68, 960.

- 85 - LELONG H. et coll. - La pneumonie à virus du groupe APC chez le nourrisson.
Isolément du virus. Les lésions anatomohistologiques.
Arch. Franç. Pédiat. 1956, 15, 1092.
- 86 - LELONG H., VIALATTE J., COULENKO H., CHENY C. et NODOT A. -
Isolément d'un virus produisant des syncytiums en culture cellulaire (myxovirus para-influenzae type 3) à l'occasion d'une petite épidémie de crèche à manifestations respiratoires aiguës bénignes.
Arch. Franç. Pédiat. 1959, 15, 145.
- 87 - LEPINE P.R. et coll. - Techniques de laboratoire en virologie humaine.
Isolément. Identification. Sérologie. Diagnostic.
1 Vol. 832 p. (Paris), 1964, Masson et Cie, éd.
- 88 - LERNER A.H. et coll. - Infections due to Coxsackie virus group A, type 9 in Boston 1959, with special reference to exanthems and pneumonia.
New Engl. J. Med. 1960, 265, 1.265.
- 89 - LERNER A. et coll. - Infections with reoviruses.
New Engl. J. Med. 1962, 267, 947-953.
- 90 - LE TAU VINH - La maladie des inclusions cytonégatives. A propos de six observations personnelles.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 1957, 33, 514.
- 91 - MARCHESSEULT V. - Les infections virales de l'arbre respiratoire chez l'enfant.
L'Union Méd. du Canada 1964, 93-11 pp. 1307/12.
- 92 - Mc FARLANE P.S. et SOMERVILLE R.G. - Non tuberculous juvenile bronchiectasies : a virus disease?
Lancet 1957, (1), 770.
- 93 - NICHON P. et coll. - Les épanchements pleuraux d'origine virale. A propos de 45 observations.
Bull. Soc. Med. des Hôp. (Paris) 1959, 75, 33-42.

- 94 - MIGUELLES J. - Respiratory virosis and pulmonary or pleural tuberculosis
(55 cases of intermixed virosis-tuberculosis).
Rev. Tuberc. (Paris) 35 :p796-810, 1969.
- 95 - MIGUELLES J. - Pleural manifestations during respiratory virus disease
(a propos of 60 cases).
Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris) 36 :p495-505, 1972.
- 96 - MIGUELLES J. - The role of respiratory syncytial virus in broncho-pulmo-
nary pathology in adults.
Rev. Tuberc? Pneumol. (Paris) 36 :p417-430, 1972.
- 97 - MORIN H. - La grippe - Traité de Médecine -
Tome I, (Paris), 1948, Masson et Cie, éd. p. 526-561.
- 98 - MORRIS J.A., BLOUNT R.H., et SAVAGE R.H. - Recovery of cytopathogenic
agent from chimpanzees with coryza.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1956, 92, 544.
- 99 - MOSCOVICI C., LAPLACA H. et AMER J. - Respiratory illness in prematures
and children. Illness caused by para-influenzae type 3 virus.
Amer. J. Dis. Child. 1961, 102, 91.
- 100 - HUFSON H.A. et coll. - Etiology of upper respiratory tract illnesses
among civilian adults.
J. Amer. Med. Ass. 1966, 195, 91.
- 101 - NEVA F.A. et ENDERS J.F. - Isolation of a cytopathic agent from an
infant with a disease in certain respects resembling
roseolainfantum.
J. Immunol. 1964, 72, 215.
- 102 - PARKER W.L. et coll. - Adenovirus infections.
Canad. J. Publ. Hlth, 1961, 52, 246-251.
- 103 - PARROTT R.H., CHANOCK R.M. et coll. - Respiratory syncytial virus.
II Serologic studies over a 54 month period of children
with bronchiolitis, pneumonia and minor respiratory disease.
J. Amer. Med. Ass. 1961, 176, 653-657.

- 104 - PARROTT R.H., VARGOSKO A.J., KEE H.W., BELL J.A. et CHANOCK R.H. -
Myxoviruses para-influenzae.
Amer. J. Publ. Hlth 1962, 52, 907.
- 105 - PARROTT R.H. - Viral respiratory tract illness in children.
Bull. (N.Y.) Acad. Med. 1965, 59, 629.
- 106 - PHILIPS C. et coll. - Rhinoviruses associated with common colds in a
student population.
J. Amer. Med. Ass. 1965, 192, 277.
- 107 - PHILIPSON L. - The etiology of non diphtheric croup : a review.
Quart. Rev. Pediat. 1959, 14, 15-18.
- 108 - PINKERTON H. et coll. - Fatal adenovirus pneumonia in infants .
Correlation of Histologic and electron microscopic observations.
Amer. J. Pathol. 1971, 65 p. 543/8.
- 109 - PORTNOY B. et coll. - The peripheral white blood count in respirovirus
infection.
J. Pediat. 1966, 68, 181.
- 110 - Report by scientific committee on Common Cold vaccines. Prevention of
colds by vaccination against a rhinovirus.
Brit. Med. J. 1965, (1), 1544.
- 111 - RICE R.P. et LODA F. - A roentgenographic analysis of respiratory syn-
cytial virus pneumonia in infants.
Radiology, 1966, 87, 1025.
- 112 - ROSEN L. - A hemagglutination-inhibition technique for typing adeno-
viruses.
Amer. J. Hyg. 1960, 71, 120-128.
- 113 - ROSEN L., BELL J.A. et HULBNER R.J. - Enterovirus infection of children
in a Washington DC. Welfare institution in H.H. Rose : viral
infection of infancy and childhood.
New-York, 1960, Hoeber éd. 114-127.

- 114 - ROSLIN L. - Serologic grouping of reoviruses by hemagglutination inhibition.
Amer. J. Hyg. 1960, 71, 242-249.
- 115 - ROSEN L., EVANS H.J. et SPICKARD A. - Reovirus infections in human volunteers.
Amer. J. Hyg. 1963, 77, 29-37.
- 116 - ROSENBAUM H.J., EDWARDS B.A. et SULLIVAN E.J. - Micromethods for respiratory virus, sero-epidemiology.
J. Hyg. Lab. Sci., 1970, 7, 42-52.
- 117 - ROSENER et coll. - Formes curables de la maladie des inclusions cytomégali-ques.
Arch. Fr. Méd. 1966, 23, 1051.
- 118 - ROQUES L. - Manifestations pleuro-pulmonaires de l'ornithose .
Presse Méd. 1969, 77, 1.
- 119 - ROWE W.P., HUBNER R.J., PARROTT R.H., GILMORE L.K. et WARD T.G. - Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture.
Proc. Soc. Biol. (N.Y.) 1953, 84, 570-573.
- 120 - ROWE W.P. et coll. - Studies on the adenoidal-pharyngeal-conjunctival group of viruses.
Amer. J. Hyg. 1955, 61, 197-210.
- 121 - SCHIER R.P., BENSTON P., CELARDONNET Y. et coll. - Une épidémie d'infections à adénovirus.
Rev. Hyg. Méd. Soc. 1957, 5, 423.
- 122 - SCHIER R. et coll. - Adenovirus status of current knowledge.
Progr. Med. Virol. 1964, 7, 255-325.
- 123 - SCHIER R. - Diagnostic des maladies à virus.
1 vol. 976 p. (Paris), 1964, Ed. Méd. Flammarion.

- 124 - STEIN HOUSE A.C. - Rhinovirus infection in acute exacerbations of chronic bronchitis : a controlled prospective study.
Brit. Med. J. 1967, 2, 461.
- 125 - STOTT E.J. et WALKER H. - Human embryo kidney fibroblasts for isolation and growth of rhinoviruses.
Brit. J. Exp. Path. 1967, 48, 544.
- 126 - STOTT E.J. et TYRRELL D.A.J. - Some improved techniques for the study of rhinoviruses using HeLa cells.
Archiv. Virusforsch. 1968, 25, 256.
- 127 - TAYLOR-ROBINSON D. et TYRRELL D.A.J. - Sérotypes of viruses (rhinoviruses) isolated from common colds.
Lancet. 1962 (1), 452.
- 128 - TAYLOR-ROBINSON D. et BINOE M.L. - Inoculation of volunteers with H rhinoviruses.
Brit. Med. J. 1964 (1) 540.
- 129 - THOMAS H., TANGUY A., RIDDAU A., et D'HERONDEL A.M. - Problèmes soulevés par la recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant chez les malades et donneurs de sang.
Cah. Med., 1973, 14, 99-104.
- 130 - TURLAP J., BLANCHON P. et GALLANDAC C. - Deux cas de pleurésie interlobaire séro-fibrineuse autonome à virus grippal.
Bull. Soc. Med. Hôp. (Paris), 1957, 73, 241.
- 131 - TURLAP J. et coll. - Les pleurésies et les péricardites virales .
Poumon, Coeur, 1959, 15, 449-470
- 132 - TYRRELL D.A.J. et BYRNE M.L. - Cultivation of virus from a high proportion of patients with colds.
Lancet. 1966, (1), 76.
- 133 - VAN DER HOEDEN J. - Zoonoses.
1 vol. 800p.
Amsterdam, 1964, Elsevier ed.

- 134 - VAN DER VLIET J. - Adenovirus and viral pneumonia in children.
J. Hyg. Epidem. (Praha), 1962, 6, 85.
- 135 - VIRGOSKO A., KIM H., PARROTT R.H. et CHENOCK R.H. -
Association of Coxsackies B5 with minor respiratory tract
illness in children.
Amer. J. Dis. Child. 1962, 104, 539.
- 136 - VOGEL J. et SEELOKOU A. - Adsorption - hemagglutination test for influ-
enzae virus in monkey kidney tissue culture.
Science, 1957, 126, 358-359.
- 137 - WULF H., KIDD P. et WERNER H.M. - Etiology of respiratory infections .
Further studies during infancy and childhood.
Pediatrics, 1964, 33, 30.

"Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972,
l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation
aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 Décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

